

München, 1960

Sulfamerazin und Sulfaguanidin
gegen die Darmcoccidiose beim Kaninchen
unter besonderer Berücksichtigung
der histologischen Befunde

Elkemie Menschel

Aus dem Zoologisch-Parasitologischen Institut der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. H. L i e b m a n n

SULFAMERAZIN UND SULFAGUANIDIN GEGEN DIE DARMCOCIDIOSE
BEIM KANINCHEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER HISTOLOGISCHEN BEFUNDE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der veterinär-medizinischen
Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Elkemarie M e n s c h e l
aus Plettenberg/Westf.

München 1960



49/60
Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. K. Z i p f

Referent: Professor Dr. H. L i e b m a n n

Tag der Promotion: 26. 2. 1960

Die 8 Mikroaufnahmen wurden mit Genehmigung des
Dekanats nicht beigefügt. Sie können im Original-
exemplar der Arbeit in der Fakultätsbibliothek einge-
sehen werden.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	
II. Die Darmcoccidiose der Kaninchen und ihre Bekämpfung insbesondere mit Sulfamerazin und Sulfaguanidin (anhand der Literatur)	2
III. Eigene Untersuchungen	5
A. Material und Methodik	15
B. Versuchsergebnisse	17
1. Bei Verabreichung von Sulfamerazin an künstlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen	22
2. Bei Verabreichung von Sulfaguanidin an künstlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen	23
3. Bei Verabreichung verschieden hoher Sulfamerazindosen an natürlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen, um die Beeinflussung des klinischen Bildes festzustellen	27
IV. Besprechung der Ergebnisse	44
V. Zusammenfassung	49
VI. Literaturverzeichnis	50
Lebenslauf	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555215_0078

I. EINLEITUNG

Coccidien sind bei Mensch und Tier als Parasiten bekannt. Während beim Menschen sowie bei Hund und Katze Vertreter der Gattung *Isospora* die Coccidiose verursachen, sind bei kleinen und großen Wiederkäuern, beim Geflügel und beim Schwein Vertreter der Gattung *Eimeria* verantwortlich. Auch in Kaninchenzuchten ist die durch verschiedene *Eimeria*-Arten hervorgerufene Coccidiose eine gefürchtete Krankheit, gibt sie doch oft durch hohe Sterblichkeit Anlaß zu starken Ausfällen und Dezimierungen vornehmlich der Jungtierbestände.

Als Bekämpfungsmöglichkeiten der Coccidiose kommen sowohl eine Vernichtung der in die Außenwelt gelangten Oocysten als auch eine direkte Beeinflussung der parasitären Entwicklungsstadien im Wirt selbst in Frage. Ersteres ist durch hohe Temperaturgrade und Desinfektionsmittel, die lipoidlösende Chemikalien enthalten, zwar möglich, aber nicht immer von Erfolg. Eine direkte Beeinflussung der endogenen Formen wurde in zunehmendem Maße erst mit Entdeckung der Sulfonamide möglich, die heutzutage in mannigfacher Zusammensetzung als Coccidiostatica wertvolle Dienste leisten. Sie bringen die klinischen Erscheinungen weitgehend zum Verschwinden und setzen die Quote der Todesfälle herab, auch wenn sie kein absolutes Heilmittel sind.

Viele Versuche wurden gemacht, um den Grad der Wirksamkeit der Coccidiostatica bei der Darmcoccidiose der Kaninchen zu prüfen. Dabei unterblieben histologische Untersuchungen zur Klärung der Frage, wo und wann diese Mittel in den Entwicklungszyklus der Parasiten eingreifen.

Von Herrn Professor Dr. H. Liebmann wurde mir die Aufgabe übertragen, festzustellen, welche endogenen Stadien der Erreger der Darmcoccidiose von den Sulfonamiden Sulfamerazin und Sulfaguanidin beeinflusst werden und wie diese Beeinflussung im histologischen Bild zum Ausdruck kommt.

II. DIE DARMCOCCIDIOSE DER KANINCHEN UND IHRE BEKÄMPFUNG INSBESONDERE MIT SULFAMERAZIN UND SULFAGUANIDIN

Nach D o b e l l (1922) dürfte wohl L e e u w e n h o o k 1674 als erster Coccidien beim Kaninchen gesehen haben; und zwar in den Gallengängen. Im Jahre 1838 veröffentlichte C a r s w e l l dann das erste Bild von einer an Coccidiose erkrankten Kaninchenleber (nach J a k o b 1948). Ein Jahr später gab H a k e eine Arbeit heraus, in der er sich intensiv mit dem Studium der Kaninchenoccidiose beschäftigt hatte (nach K e s s e l und J a n k i e w i c z 1931). Er beschrieb die pathologischen Veränderungen in Leber und Zwölffingerdarm, hielt jedoch die Wucherungen für Krebsgeschwülste und die darin enthaltenen eiförmigen Coccidienocysten für Eiterkörperchen. Nach R u t h e r f o r d (1943) bemerkte R e m a k (1845) als erster in der Darmmucosa Oocysten und 1847 beobachtete K a u f f m a n n , daß die Oocysten sich in vier getrennte Sporocysten teilten, wenn sie in Wasser gehalten wurden. Spätere Untersucher hielten die Oocysten für Distomeen-, Nematoden- und Cestodeneier. S t i e d a erkannte dann 1865, daß diese Cysten außerhalb des Wirtes eine Weiterentwicklung durchmachten. Seiner Meinung nach handelte es sich um Entwicklungsstadien eines noch nicht bekannten tierischen Parasiten (nach S c h o l t y s e c k 1953). Er bestätigte Kauffmanns Beobachtungen dahingehend, daß in jeder Sporocyste zwei längliche Gebilde sich entwickelten, heute als Sporozoitien bekannt. Im gleichen Jahr stellte L i n d e m a n n eindeutig die parasitische Natur dieser Cysten fest und nannte sie "Monocystis Stiedae". Eine Unterscheidung zwischen den Gattungen, die in der Leber und denen, die im Darm parasitieren, wurde zunächst nicht getroffen. 1870 beschrieb E i m e r die ersten Schizogonien der zu jener Zeit als "Psorospermien" bezeichneten Coccidien und Aimé S c h n e i d e r führte 1875 für die sichelförmigen Coccidienkeime, die sich im Wirtstier entwickelten, die Gattung "Eimeria" ein. Dagegen gab L e u c k a r t (1879) den ei- bis kugelförmigen Cysten den Gattungsnamen "Coccidium"; und zwar den Formen, die er im Intestinum fand, Coccidium perforans, wobei vermutet wird, daß er größtenteils die Species beschrieb, die heute als Eimeria perforans bekannt ist. Die in Leber und Gallengängen gefundenen größeren Oocysten nannte er Coccidium oviforme.

Wie unsicher man sich über die Coccidienentwicklung war, zeigt eine Mitteilung von W i l l a c h aus dem Jahre 1892 (nach G e r w e c k 1944). Er

hielt die in der Leber eines Kaninchens gefundenen Coccidien gar nicht für eine Protozoengattung, sondern für Eistadien eines Wurmes, wahrscheinlich des *Oxyuris ambigua*. Zum gleichen Zeitpunkt führte R. Pfeiffer (1892) genauere Studien durch, anhand derer er als erster von einer endogenen Vermehrung im Kaninchendarm sprach. Er kam außerdem zu dem Schluß, daß die Entwicklung im Wirt und die im Freien zusammengehören und vereinigte daraufhin folgerichtig die Gattung "Coccidium" mit der Gattung "Eimeria". Allerdings verwechselte er die in Leber und Darm vorkommenden Formen.

Fünf Jahre später gelang es Schaudinn und Siedlecki (1897) die Beobachtung des Entwicklungszyklus der *Eimeria schubergi* im Darm eines Tausendfüßlers (*Lithobius forficatus*) und damit der wirkliche Nachweis der geschlechtlichen Fortpflanzung der Eimerien überhaupt. Sie führten die Begriffe der Schizogonie und Sporogonie ein, wobei sie letztere für die geschlechtliche Form der Fortpflanzung hielten.

Neben den Untersuchungen von Stieda, Leuckart und R. Pfeiffer sind Arbeiten über die Sporulation auch von Balbiani (1884), Rieck (1889) und L. Pfeiffer (1888 und 1891) vorhanden. Sorgfältige Beobachtungen über die Kaninchencoccidien stammen von Metzner (1903) und v. Wasielewski (1904). Letzterer machte die umfangreichsten Veröffentlichungen über *Eimeria stiedae*.

Erst Hartmann beschrieb 1904 den vollständigen Entwicklungszyklus der Coccidien und unterschied Gametogonie und Schizogonie (nach Scholtz 1953). In den folgenden Jahren beschrieben Reich (1913), Reichenow (1931), Waworuntu (1924) und P é r a r d (1924) bestimmte Entwicklungsstadien und neue Arten. Kessel und Jankiewicz (1931) lieferten mit ihrer Arbeit insofern einen wertvollen Beitrag zur Coccidioseforschung, als sie die einzelnen Eimerienarten - *Eimeria stiedae*, *perforans* und *magna* waren bis dahin bekannt - genau beschrieben und Messungen vornahmen. Sie brachten so endlich Klarheit in die von den Autoren sehr unterschiedlich und oft falsch gemachten Angaben über die verschiedenen Arten und den Ort ihres Vorkommens im Wirtskörper.

Mit der Frage der Kaninchen-Coccidiose und insbesondere der Differenzierung der Arten beschäftigten sich in neuerer Zeit noch Voirin (1900), Gurwitsch (1927), Gousseff (1931), Yakimoff (1933), Udinzoff (1936), Hell (1944). Rutherford (1943) machte Untersuchungen über den Lebenszyklus

von *Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans*, P e l l e r d y (1953', 1954) über den von *Eimeria media* und *piriformis* und C h e i s s i n (1958) über den von *Eimeria intestinalis*. K o t l a n und P e l l e r d y (1949) gaben den letzten Überblick über die Eimerien des Kaninchens und beschrieben in ihrer Arbeit sieben Arten.

B r u m p t gab 1942 an, daß bisher beim Kaninchen zehn *Eimeria*-Arten gefunden wurden; und zwar:

1.	<i>Eimeria stiedae</i>	Lindemann	(1865)
2.	<i>Eimeria perforans</i>	Leuckart	(1879)
3.	<i>Eimeria magna</i>	Pérard	(1925)
4.	<i>Eimeria irresidua</i>	Kessel und Jankiewicz	(1931)
5.	<i>Eimeria media</i>	Kessel und Jankiewicz	(1931)
6.	<i>Eimeria exigua</i>	Yakimoff	(1934)
7.	<i>Eimeria elongata</i>	Marotel et Guilhon	(1941)
8.	<i>Eimeria flavescens</i>	Marotel et Guilhon	(1941)
9.	<i>Eimeria nana</i>	Marotel et Guilhon	(1941)
10.	<i>Eimeria piriformis</i>	Marotel et Guilhon	(1941)

Hinzu kommt noch:

11.	<i>Eimeria intestinalis</i>	Cheissin	(1948)
-----	-----------------------------	----------	--------

Unterscheidung und Artdiagnose gestalten sich wegen der häufig geringfügigen Differenzen betreffs Größe und Form recht schwierig.

Die folgende Aufstellung soll einen Überblick über die durchschnittlichen Maßangaben verschiedener Autoren für die vier wichtigsten im Darm des Kaninchens parasitierenden *Eimeria*-Arten geben (das Infektionsmaterial in meinen Versuchen bestand aus diesen Arten):

A u t o r		L ä n g e μ	B r e i t e μ
Waworuntu	(1924)	37,4	22,5
Pérard	(1925)	35,0	24,0
Gousseff	(1931)	31,6	18,8
Kessel und Jankiewicz	(1931)	35,5	24,1
Yakimoff	(1933)	34,9	22,1
Udinzeff	(1936)	34,0	21,2
Rutherford	(1943)	33,0	18,0
Kotlan	(1949)	36,0	25,0
Eimeria magna (Pérard 1925)			

A u t o r		L ä n g e μ	B r e i t e μ
Leuckart	(1879)	24,0	12,0
Labbé	(1896)	31,0	13,0
Reichenow	(1921)	20,0	15,0
Pérard	(1925)	25,5	15,5
Gousseff	(1931)	25,5	15,5
Kessel u. Jankiewicz	(1931)	22,7	14,2
Yakimoff	(1933)	23,0	15,0
Udinzeff	(1936)	21,2	14,2
Kotlan	(1949)	19,0	15,0
Eimeria perforans (Leuckart 1879)			

A u t o r		L ä n g e μ	B r e i t e μ
Kessel und Jankiewicz	(1931)	31,2	18,5
Rutherford	(1943)	25,0	14,0
Pellerdy und Babos	(1953)	28,0	18,0
Eimeria media (Kessel u. Jankiewicz 1931)			

A u t o r		L ä n g e μ	B r e i t e μ
Kessel und Jankiewicz	(1931)	38,3	25,6
Yakimoff	(1933)	38,3	25,6
Eimeria irresidua (Kessel und Jankiewicz 1931)			

Bei der Darmcoccidiose handelt es sich stets um eine Mischinfektion. Die stärksten pathologischen Veränderungen rufen nach R u t h e r f o r d (1943) Eimeria irresidua und Eimeria magna hervor, wahrscheinlich wegen der Vielzahl von Mero-

zoiten, die sie produzieren und weil sie in die tieferen Schichten eindringen.

An Darmcoccidiose erkranken vornehmlich Kaninchen im Alter von sechs bis zehn Wochen. Das klinische Erscheinungsbild zeigt als typische Merkmale: mattes, struppiges Fell, geblähtes Abdomen, Zähneknirschen und starkes Speicheln; die Wirbeldornfortsätze sind sehr deutlich zu palpieren. Die Tiere sitzen teilnahmslos in einer Ecke. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung treten Entzündungen der Augenbindehaut auf, die Lider sind verklebt. Die Futteraufnahme sistiert. Es kommt zu schweren toxischen Schädigungen der Nerven, die Lähmungen im Gefolge haben. Wenn diese Anzeichen erkannt werden, ist ein erfolgreiches Einschreiten gegen die Krankheit ausgeschlossen.

Pathogen wirken viele Eimeria-Arten erst, wenn eine große Anzahl Oocysten vom Wirt aufgenommen wird oder bei starker Krankheitsdisposition desselben. Schwache Infektionen sind auch bei Tieren zu beobachten, die keine Krankheitssymptome erkennen lassen. Dies ist öfters der Fall bei älteren Kaninchen. Sie zeigen keine Regelmäßigkeit im Auftreten der Oocysten im Kot. Die verschieden starke pathogene Wirkung der Eimerien mag wohl neben der oben erwähnten Vielzahl der Merozoiten bei einzelnen Arten auch darin mitbegründet sein, daß sie verschiedene Darmabschnitte befallen.

Eimeria magna ist vor allem bei Kaninchen zwischen vier und zehn Wochen vorhanden. K e s s e l und J a n k i e w i c z (1931) fanden sie bei 19 % der von ihnen untersuchten Tiere. Nach Rutherford befällt diese Art hauptsächlich das mittlere Jejunum und das ganze Ileum und bevorzugt als einzige nicht den Zwölffingerdarm.

Eimeria media war bei 12 %, *Eimeria irrisidua* nur bei 10 % der Kaninchen vorhanden. Erstere besiedelt den ganzen Dünndarm, während *Eimeria irrisidua* vom Duodenum bis zum Beginn des Ileum parasitiert.

Eimeria perforans ist jungen und alten Kaninchen gemeinsam. 30 % des Untersuchungsmaterials von Kessel und Jankiewicz waren damit verseucht. Rutherford fand sie vom Duodenum bis Ileum.

Das Epithel ganzer Darmabschnitte wird im Verlauf der Darmcoccidiose zerstört; Verdauung und Nahrungsresorption hören auf. Bakterien und schädliche Stoffwechselprodukte treten ein. Es kommt zu Abmagerung und zunehmender allgemeiner Körperschwäche. Die heftige Darmentzündung bedingt gewöhnlich Durch-

fall; Verstopfung ist aber auch nicht selten. Bei der Sektion sind schleimiger Katarrh und eine deutlich gerötete und geschwollene Darmschleimhaut, bei chronischem Infektionsverlauf zäher rötlicher Schleimbelag charakteristisch. Nach Meinung von Reich (1912) fällt der Höhepunkt der Krankheit mit dem Zeitpunkt zusammen, zu dem die Cysten das Epithel verlassen. Als Todesursache bezeichnet Chapman (1929) die Resorption toxischer Substanzen nach ausgedehnter Proteolyse durch die lädierte Darmschleimhaut.

Die Bekämpfung der Coccidiose ist sehr schwer. Die Resistenz der Oocysten ist nach Holz (1954) auf das Vorhandensein einer äußeren und einer inneren Membran, zusammengesetzt aus polygonalen glykogenhaltigen Platten, zurückzuführen.

Viele Mittel wurden in der Literatur als wirksam aufgeführt. Bei Nachprüfung erwiesen sie sich aber entweder als unwirksam oder sie führten nur eine symptomatische klinische Besserung herbei. Andere Mittel, die coccidiosewirksam waren, waren stark toxisch und wurden zu Unrecht als Therapeutika angesprochen; Oleum terebinthinae, Naphthol, Tetrachlorkohlenstoff, Katechu, Tartarus stibiatus, Ichthargan, Tannin, Formalin, Eisensulfat, Avomin, Viscojod, Carbo medicinalis und Acridin-Farbstoffe.

Ottolenghi und Pabis (1913) machten Chemotherapieversuche mit Arsenophenylglycin, Atoxyl, Auripigmentum, Fowler'scher Lösung und Natrium emeticum. Die Kombination Atoxyl - Natrium emeticum brachte bei den mit aus Faeces und Lebercysten gewonnenem Infektionsmaterial angesteckten Kaninchen in der Mehrzahl der Fälle eine Heilung; die Faeces dieser Tiere wurden nach kurzer Zeit coccidienfrei gefunden. Dem entgegen stehen die Resultate von Krijgsman (1927), der sagt, daß Atoxyl nicht in der Lage ist, die ausgeschiedene Oocystenzahl zu verringern und die Krankheit damit un geändert weitergeht. Ottolenghi und Pabis kennen seiner Meinung nach kein Kriterium der Heilung.

Ohne jeden Erfolg prüfte P é r a r d (1924) alle Antiseptika auf ihre tödliche Wirkung gegenüber Coccidienoocysten. G r o ß e (1921) verwandte Kreolin und Kresolseifenlösung zur Desinfektion. Die Oocysten sporulierten trotzdem; jedoch schrumpften die zum Teil gebildeten Sporozoiten. Für Krijgsman (1929) ist Kreolin ein sehr gutes Therapeutikum, das direkt eine tödende Wirkung auf die Parasiten ausübt und die Cystenzahl gleich Null setzt, d.h. alle Stadien vor der Cystenbildung werden vernichtet.

Die völlige Untauglichkeit von Kreolin, Kresolin, Schwefelkarbolsäure, Chinosal, Mianin, Trypoflavin, Albargin und Protargol als Desinfektionsmittel bei *Eimeria stiedae*, *magna* und *perforans* bewies *Y a k i m o f f* (1932) in seiner Arbeit. Die Oocysten wurden nicht nur nicht abgetötet, sondern ihre Sporulation wurde sogar noch beschleunigt. Der Verfasser hält physikalische Methoden der Oocystenzerstörung für die zweckmäßigsten.

Schwefel wurde in Form verschiedenster Kombinationen als Bekämpfungsmittel bei der Coccidiose der Kaninchen verwandt. Nach *M ö h r* (1951) erzielte *G o f f* bei seinen Versuchen 1942 eine volle Wirksamkeit des Schwefels, wenn er vor der Erkrankung verabreicht wurde. *S e c k* und *S c h u m a c h e r* (1941) brachten mit einer 5-prozentigen Verdünnung von Eimeran (ein Schwefel-Steinkohlenteerpräparat) die in Kotresten oberflächlich gereinigter Kaninchenställe befindlichen Oocysten zum Absterben. Eine völlige Abtötung sowohl versporter als auch unversporter Oocysten mittels 5-prozentiger Eimeranlösung konnte auch *G e r w e c k* (1944) beobachten. *E n i g k* (1947) gebrauchte das gleiche Mittel in gleicher Konzentration mit ebenso gutem Erfolg bei Darm- und Lebercoccidien. Seiner Ansicht nach ist das wirksamste Desinfektionsmittel aber K_{16} (Schwefelkohlenemulsion mit Zusatz von Rohkresol im Verhältnis 4:1). Mit SC 11 (eine Schwefelkohlenstoff-Verbindung) arbeitete *M ü h l e i s* (1944). Er hält das Präparat zur Vernichtung der Oocysten außerhalb des Tierkörpers für geeignet.

Atebrin wurde von verschiedenen Autoren als medikamentelles Therapeutikum untersucht. Es ist ein ausschließliches Schizontenmittel bei der Malaria. *M a r o t e l* und *G u i l h o n* (1941) konnten mit einer 1-prozentigen Quina-crine-Lösung die Oocystenausscheidung auf 1/10 reduzieren.

B r u m p t (1942) führte mit dem gleichen Mittel die klinische Heilung erkrankter Kaninchen herbei. Nach *J i r o v e c* (1949) ist es in Gaben von 0,01 g/kg Körpergewicht während 4-5 Tagen verabreicht ein wirksames Therapeutikum. Die Dosis konnte ohne Gefahr um das Zehnfache vergrößert werden. Demgegenüber beobachtete *K u n i s c h* (1945), daß Atebrin weder eine direkte Wirkung auf die Entwicklungsstadien hat noch eine klinische Heilung der Kaninchencoccidiose bewirkt.

Mit Plasmochin arbeiteten *K o e g e l* und *P f a n n e n m ü l l e r* (1927). Sie erzielten gute Erfolge.

Auch Chinosol wurde als Bekämpfungsmittel erprobt. M a j e r t (1930) stellte bei Verabreichung einer Chinosollösung von 1:100 aq. dest. klinische Besserung fest.

G o u s s e f f (1937) führte in seinen Behandlungsversuchen als einer der wenigen an, auf welche Eimeria-Arten Albargin (1,0 - 1,5 mg) und Protargol (1,0 - 2,0 mg) einwirken. Vor allem wird die Oocystenzahl von Eimeria magna von Tausenden und Hunderten auf 10 bis 1 erniedrigt. Als nächste folgen Eimeria stiedae und perforans.

Ein subkutan applizierbares Präparat ist Stovarsol. M a r t y (1943) injizierte 0,125 g in wässriger Lösung mit befriedigenden Ergebnissen.

T h o r a u s c h (1944) gebrauchte Avomin. Es führt nach seinen Angaben lediglich zu einer Besserung des Allgemeinbefindens von klinisch erkrankten Tieren; die Coccidien selbst werden nicht direkt beeinflusst.

Versuche mit Emetin machte H ö f e r (1953) bei künstlich mit Eimeria stiedae infizierten Kaninchen. Das Mittel ist für Behandlungszwecke nicht geeignet.

Das Malaria-Therapeutikum Resochin-di-phosphat unterdrückt, prophylaktisch in einer Dosis von 0,25 g pro die 41-45 Tage lang verabreicht, die Entwicklung der Coccidien im Darmepithel für eine gewisse Zeit. In keinem Falle ist jedoch eine völlige Abheilung mit negativem Kotbefund erreichbar (B u b e 1958). Auch Phenothiazin wurde gegen Coccidien verwendet, zumal seine wirksame Komponente, das Thionol, nach E n i g k (1949) auch durch die Dickdarmdrüsen ausgeschieden wird und somit besonders gut Dickdarmparasiten angeht. Erstmals von S w a n s o n und S w a l e s 1937 (nach M ö h r 1951) in Amerika als Anthelmintikum erkannt, sieht es H e g n e l l (1942) als Spezifikum gegen Darmcoccidiose an. Im gleichen Jahr erzielten G u i l h o n und L a g n e a u (nach N i c k e l 1951) mit Phenothiazin bei Darmcoccidiose bessere Erfolge als bei der Lebercoccidiose. Letzteres stellten auch L e u e n b e r g e r und K ö n i g (1946) fest. In ihren Versuchen traten keine Todesfälle mehr auf, die Oocystenausscheidung ließ nach und die Tiere nahmen an Gewicht zu. J i r o v e c (1949) empfiehlt 0,5 - 1 g Phenothiazin pro kg Körpergewicht während 10 Tagen, zur Prophylaxe 0,2 - 0,5 g pro kg Körpergewicht. Bei M ö h r (1951) hatte eine Phenothiazinbehandlung lediglich bei Eimeria perforans eine starke Abnahme der Oocysten zur Folge. Doch eine Beeinflussung der Leber-Coccidiose wurde ebenfalls festgestellt; allerdings nur

dann, wenn das Mittel auf die Sporozoiten innerhalb des Darmlumens einwirken konnte. In den Gallengängen fand keine Schädigung der Coccidien statt. Dagegen verendeten bei K o f f m a n n 's Versuchen 1943 (nach N i c k e l 1951) mit dem gleichen Mittel von 10 Tieren 6. H u r a (1947) schreibt Phenothiazin in täglichen Dosen von 0,5 bzw. 1 g an 10 aufeinanderfolgenden Tagen weder eine Heil- noch eine prophylaktische Wirkung zu. S p r e h n (1949) stellt seine Ergebnisse denen von Hura gegenüber; er erzielte mit einem Spezial Phenothiazin der Chem. Fabrik Marienfelde gleich gute Ergebnisse bei der Darmcoccidiose der Kaninchen und Hühner. Empfohlen wird zur sicheren Heilung eine mindestens zweimalige Verabreichung von je 0,5 g / kg Körpergewicht.

Einen nicht unwesentlichen Aufschwung in der Bekämpfung der Coccidiose brachten die Sulfonamide. Sie wurden erstmalig von L e v i n e 1939 verwandt und zwar bei der Geflügelcoccidiose (nach G e i ß l e r 1958), wie überhaupt die Mehrzahl der Versuche zur Feststellung des therapeutischen Wertes der Sulfonamide an coccidiosekranken Hühnern vorgenommen wurde.

H o r t o n - S m i t h machte 1947 Versuche mit Sulfamethazin bei experimentell mit *Eimeria stiedae* infizierten Kaninchen. Das Präparat gab völligen Schutz, wenn die Behandlung 3 Tage vor der Infektion begann. Seine Wirksamkeit war auch dann gewährleistet, wenn das Sulfonamid - zu 1 % dem Futter zugesetzt - erst 10 Tage nach der Infektion verabreicht wurde. Bei schwächerer Infektion genügten schon 0,5 % Sulfamethazin oder 0,25 g Sulfapyrazin. Auch M ö h r (1951) stellte bei seinen Versuchen eine gute Wirkung des Sulfamethazins auf *Eimeria perforans* fest und ebenso auf *Eimeria stiedae* bei einer 12-tägigen Behandlungsdauer, gleichgültig, ob mit der Eingabe des Mittels einen Tag vor oder einen Tag nach der Infektion begonnen wurde. 1945 applizierte L u n d bei Darmcoccidiose des Kaninchens Phthalyl-Sulfathiazol. Erhält es in Dosen von 0,013 - 0,016 g je 1/2 kg Körpergewicht und Tag für eine wirtschaftlich praktische Bekämpfungsmaßnahme. H o f l u n d und K o f f m a n n stellten 1947 bei der Behandlung mit Phthalyl-Sulfonamidothiazol eine Deformierung der Oocysten fest. Auch G e r u n d o (1948) arbeitete mit Sulfathiazol; er konnte aber weder mit diesem Mittel noch mit Succinylsulfathiazol (Sulfasuxidin) die In - vitro - Sporulation der Oocysten der Lebercoccidien verhindern. Andererseits machte J a n k i e w i c z (1945) mit Sulfasuxidin in steigender Dosis eine Erkrankung seiner mit *Eimeria stiedae* infizierten Versuchskaninchen unmöglich. Es trat allerdings geringe Toxizität auf, wenn das Mittel länger als 32 Tage verabreicht wurde.

Mit 20-prozentiger Eleudronlösung (Sulfathiazol, Cibazol) brachte D o r n (1950) durch eine sog. Heilbehandlung coccidiosekrankte Tiere zur Gesundung. Abgemagerte Jungtiere mit Durchfall und Lähmungserscheinungen und ältere, die schon kein Futter mehr aufnehmen und Tympanie zeigten, wurden wieder hergestellt. Entscheidend für den Erfolg der Kur ist die tägliche Behandlung 5 Tage hintereinander. Um einer Erkrankung der Jungtiere vorzubeugen, sollen diese gemeinsam mit dem Muttertier im Alter von 4 - 6 Wochen einer Eleudronkur unterzogen werden und nach 10 Wochen nochmals. Bei Möhrs Versuchen 1951 hatte von den verwandten Sulfonamiden Eleudron die schwächste Wirkung auf Darm- und Lebercoccidien. Verabreichte Möhr dieses Präparat in Tagesdosen von 0,8 g, so kam N i c k e l (1951) mit täglich 0,5 g / kg Körpergewicht nach 8-10-tägiger Applikation zu negativen Kotuntersuchungsergebnissen. Daneben beobachtete er eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens klinisch kranker Tiere. Eine mehrmalige Verabreichung des Mittels 3-4 Tage hintereinander mit 2-tägigen behandlungsfreien Intervallen hält der Verfasser für genauso erfolgreich. Im gleichen Jahr brachten H o r n b o g e n und H e l l m i c h (1951) einen weiteren Beitrag zur Behandlung der Kaninchencoccidiose mit Eleudron. Sie stellten fest, daß am 7. spätestens am 10. Tag nach Kurabschluß erneut Oocysten auftraten. Eleudron führte also zu keiner Heilung.

Sulfaquinoxalin wurde von C h a p m a n n (1948) in vier ausgedehnten Versuchen bei der Lebercoccidiose mit gutem Erfolg angewandt. L u n d (1954) dagegen konnte mit diesem Sulfonamidpräparat Leberschäden nicht verhindern. Die Oocystenausscheidung wurde aber vermindert. P e l l e r d y und B a b o s (1953) gebrauchten bei Behandlungsversuchen der Darmcoccidiose neben Sulfaquinoxalin Sulfamethazin, Nitrofurazon und Ultraseptyl. Letzteres brachte die besten Ergebnisse. 83 - 100 % der Tiere konnten bei subkutaner Applikation von Ultraseptyl und Sulfamethazin in ölgiger Suspension gerettet werden.

Mit einer Reihe von Sulfonamiden arbeiteten 1949 H a a r w o o d und Stunz; und zwar verhinderten sie Todesfälle, wenn 0,4 % Sulfamethazin und 0,1 % Sulfaquinoxalin u. a. zum Futter zugesetzt wurden und nicht später als drei Tage nach der Infektion mit der Behandlung begonnen wurde. L a u e r m a n n (1952) erzielte mit S-Kokzidiol (Gebeka), einem zu 50 % aus Sulfanilamid bestehenden Mittel, bei leichten bis mittelgradigen Infektionen mit Darmcoccidien Erfolge. Eine mindestens 10-tägige Verabreichung gewährleistete Oocystenfreiheit; die Lebercoccidiose blieb unbeeinflusst.

N i c k e l (1951) prüfte neben Eleudron auch noch die Sulfonverbindung B 1105, die bei gleicher Dosierung toxischer als Eleudron ist, dagegen aber langsamer aus-

geschieden wird. Das Mittel kann auch subkutan verabreicht werden. Die Coccidienoozysten verschwinden aus dem Kot. Für die Dauer der Therapie wird eine Neuinfektion verhindert, ohne daß es bei ununterbrochener Behandlung bis zu 14 Tagen und länger zu klinisch wahrnehmbaren Störungen des Allgemeinbefindens kommt und die Tiere in der Entwicklung zurückbleiben.

Im Laufe des Studiums dieser zahlreichen Literatur mußte ich wiederholt feststellen, daß nur in einigen wenigen Fällen aufgeführt wurde, welche Eimeria-Arten an der Infektion beteiligt waren, ob die der Leber oder des Darmes oder ob eine Mischinfektion vorlag.

Im Folgenden soll abschließend der Wirkungsmechanismus der Sulfonamide, insbesondere von Sulfamerazin und Sulfaguanidin, die ich in meinen Versuchen verwendete, erörtert werden.

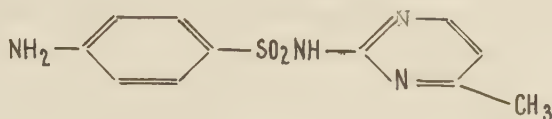
Die Sulfonamide, die sich alle auf einer chemischen Grundformel aufbauen, wurden um 1910 als Farbstoff entwickelt und erst 1930 als Therapeutikum erkannt. Nach Blumenthal-Barby (1956) greifen die Sulfonamide nur Bakterien, aber nicht Parasiten an. Wohl können sie die in Begleitung der Parasiten laufenden Mischinfektionen erfolgreich bekämpfen und dadurch mittelbar dem Körper helfen, mit den Parasiten fertig zu werden. Wenig absorbierte Sulfonamide zeigen eine geringe oder gar keine coccidiostatische Wirkung. Bei anderen Sulfonamiden hingegen ist sie proportional der Blutkonzentration. Nach Nichel (1951) hält die Wirksamkeit der Sulfanilamide nur so lange an, wie sie verabreicht werden und der endgültige Behandlungserfolg ist von den sich im Verlauf der Infektion entwickelnden Immunitätsreaktionen abhängig. Frühzeitige Anwendung der Verbindungen und genügend hohe Dosen zur Erzielung einer ausreichenden Sulfanilamidkonzentration im Organismus sind weitere wichtige Voraussetzungen. Nach Lauer mann (1952) wirken die Sulfonamide bei der Coccidiose nur auf die ungeschlechtlichen Teilungsprodukte (Schizonten, Merozoiten). Oozysten werden nicht zerstört.

Der Ausgangsstoff der in meinen Versuchen verwendeten Mittel Sulfamerazin und Sulfaguanidin ist das allen Sulfonamiden gemeinsame Sulfanilamid



Die H-Atome der Sulfanilamidgruppe (N^1 -Derivate) und der Aminogruppe (N^4 -Derivate) werden durch organische Reste ersetzt und ergeben so die verschiedenen Präparate.

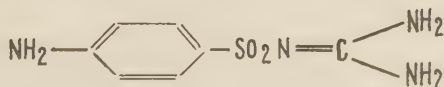
1. Sulfamerazin (2-p-Aminobenzoesulfonamidomethylpyrimidin) ist als Debenal-M, Methyldebenal, Sumédine, Percoccide, Elkonal auf dem Markt:



Es wird sehr gut resorbiert und verschwindet langsam aus dem Blut. Nach Francis (1947) beträgt der relative Blutspiegel im Verhältnis zu dem des Sulfanilamids bei Sulfamerazin bei den verschiedenen Haustieren im Durchschnitt 1,98. Der Acetylierungsgrad des Präparates ist äußerst niedrig. Die gesamte im Blut kreisende Substanz gelangt chemotherapeutisch zur Wirkung.

Brizard und Tournut (nach N i c k e l 1951) arbeiteten bei der Kanchencoccidiose mit 0,2 g Sumédine je kg Körpergewicht und Tag 5 Tage lang, aber ergebnislos. Haarwood und Stunz (nach Möhr 1951) erzielten dagegen 1949 mit 0,4 % Sulfamerazin gute Erfolge. Bratke (1950) beobachtete nach Debenal-M Gaben eine mehr oder weniger große Verminderung der Oocystenausscheidung. Die Oocystenbildung wurde für die Dauer der Debenal-M Einwirkung gehemmt. Allerdings war eine Gewichtszunahme der Versuchstiere bei mehrmals hintereinander vorgenommener Behandlung nicht zu bemerken. Von ebenso befriedigenden Ergebnissen berichtet Möhr (1951) bei Eimeria perforans- und stiedae-Infektionen; vor allem bei der Lebercoccidiose zeigte Sulfamerazin eine deutliche Überlegenheit.

2. Das Sulfaguanidin (4-p-Aminobenzolsulfoguanidid) ist auch als Resulfon, Resuvet, Ruocid bekannt:



Das Guanidin $\text{HN}=\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{NH}_2 \\ \searrow \text{NH}_2 \end{array}$ ist eine stark einsäurige Base.

Sulfaguanidin ist in organischen Lösungsmitteln, selbst in Aceton, schwer löslich. Die langsame Resorption macht das Präparat für intestinale Erkrankungen geeignet (nach L a u e r m a n n 1952). Dagegen hält F r a n c i s (nach N i c k e l 1951) Sulfaguanidin für die Behandlung von Darmerkrankungen der Haustiere als ungeeignet.

Es wirkt selektiv auf die Keimflora des Darmes und wird in hohem Maße azetyliert. Nach M a n i e r e (1949) wird Sulfaguanidin zu 80 % mit dem Kot ausgeschieden, und C o r v i n (nach N i c k e l 1951) spricht davon, daß hohe Blutkonzentrationen innerhalb von 8 Tagen den Tod von 80 % der behandelten Tiere ergeben und bei der Sektion Nieren-, Leber- und Milzveränderungen festzustellen sind.

Bei der Kaninchencoccidiose wurde bisher Sulfaguanidin nur von einigen wenigen in seiner Rolle als Coccidiostatikum geprüft. M ö h r (1951) verabreichte es in einer Tagesdosis von 1,2 g. Es wirkte annähernd gleich auf Eimeria perforans wie Sulfamerazin und Sulfamethazin. Die stärkste Wirkung war dann vorhanden, wenn das Sulfonamid so lange verabreicht wurde, daß es auf alle ungeschlechtlichen Entwicklungsstadien einwirken konnte. Bei der Behandlung der Gallengangs-coccidiose war das schwerlösliche Sulfaguanidin dem leichtlöslichen Sulfam e r a z i n unterlegen. Eine 12-tägige Applikation brachte aber gute Ergebnisse. Nach Meinung von L a u e r m a n n (1952) ist das Sulfaguanidin für eine erfolgversprechende Behandlung der Kaninchencoccidiose ungeeignet. Die Oocysten werden nicht beeinflußt. Die klinischen Erscheinungen werden evtl. beseitigt. Eine prophylaktische Behandlung hält die Verfasserin nicht für angezeigt.

Aus der Literatur geht hervor, daß über die Wirkung des Sulfamerazins und Sulfaguanidins bei der Darmcoccidiose der Kaninchen nur wenig gearbeitet worden ist. Insbesondere fehlen histologische Untersuchungen darüber, wie und zu welchem Zeitpunkt diese Sulfonamide die endogenen Entwicklungsstadien angreifen.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Material und Methodik

Die Versuche wurden mit Kaninchen im Alter von 6 und 10 Wochen durchgeführt. In den einzelnen Versuchsgruppen waren jeweils die Jungen eines Wurfes, um Immunitätseinflüsse von seiten des Wirtstieres auszuschalten. Außerdem wurden Vergleichsmöglichkeiten dadurch gesichert, daß die Kaninchen ziemlich gleich schwer und gleich groß waren, gleich stark infiziert und keine Milieu- und Futteränderungen während der Versuche vorgenommen wurden.

Um die Versuchstiere vor einer Infektion mit Coccidien zu schützen, wurden die Muttertiere 3 Wochen vor dem Werfen in Maschendrahtkäfige (80 x 50 x 50 cm) gesetzt, in denen sie bis zum Absetzen der Jungen blieben. Während dieser Zeit wurden alle 48 Stunden Futternäpfe und Käfige gereinigt und letztere sorgfältig mit der Lötlampe abgeflammt. Jeden zweiten Tag machte ich eine Kotuntersuchung. Durchgeführt wurde sie - wie auch alle weiteren im Verlauf der Versuche - nach der Glyzerin-Methode von V a j d a (nach K r i j g s m a n 1927). 6 Kotballen wurden mit 40 ccm Wasser zu einem dünnen Brei verrührt, durch ein Drahtsieb von 1 mm Maschenweite in ein Zentrifugenglas filtriert und 20 Minuten lang bei 2 000 Rotationen/Min. zentrifugiert. Anschließend wurden drei Viertel Wasser abgegossen und durch Glyzerin ersetzt, die am Boden haftenden Bestandteile abgelöst, das Ganze tüchtig umgeschüttelt und wieder ca. 20 Minuten zentrifugiert. Die in der obenstehenden Flüssigkeit enthaltenen Oocysten wurden dann mit einer Öse (2 mm lichte Weite) entnommen, auf einen Objektträger gebracht und unter dem Deckglas ausgezählt. Diese Glyzerin-Methode hat den Vorteil, daß an der Oberfläche nur die Oocysten angereichert sind und so gut wie gar keine Futterpartikel u.ä., die bei den anderen Nachweisverfahren das mikroskopische Bild gern recht unübersichtlich machen. Von jedem Zentrifugenglas entnahm ich 3 Ösen Material, zählte von jeder Öse 3 Blickfelder aus und errechnete aus den gefundenen Zahlen den Mittelwert. Als Maßstab für die Ausscheidung wurde ein Schema aufgestellt; die Anzahl bezieht sich auf ein Blickfeld: 1 - 15 Oocysten = geringgradige,
15 - 30 Oocysten = mittelgradige,
30 und mehr Oocysten = hochgradige Oocystenausscheidung.

Mit 4 Wochen wurden die Wurfgeschwister gesondert in Käfige (50 x 50 x 50 cm) gesetzt und mit 6 bzw. 10 Wochen in den Versuch genommen. Gearbeitet wurde mit Gruppen von 6 Tieren, jeweils 1 Kaninchen als Kontrolle. Die Infektionsdosis

betrug im 1. Versuch 65 000, im 2. Versuch 200 000 sporulierte Oocysten der Arten *Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans*.

Zur Gewinnung des Infektionsmaterials wurde eine hinreichende Zahl Kotballen von Kaninchen, die hochgradig Oocysten ausschieden, mit der zehnfachen Menge Wasser verrührt und durch ein Sieb mit 1 mm Maschenweite in große Bechergläser filtriert. Um genügend Sauerstoff und Licht zu gewährleisten, wurden diese Gläser in Fensternähe ohne Abdeckung aufgestellt. Bei einer Temperatur von ca. 20° erfolgte die Sporulation innerhalb einer Woche zu 90%. Um die sporulierten Oocysten zu sammeln, wurde die überstehende Flüssigkeit in den Bechergläsern abgossen und mit dem Bodensatz Zentrifugengläser halb gefüllt, die andere Hälfte mit Wasser ergänzt. Die Oocystenanreicherung wurde dann weiter nach der Vajda-Methode durchgeführt. Um in etwa die gewonnene Anzahl Oocysten zu ermitteln, nahm ich zunächst (von jedem Zentrifugenglas separat) eine Öse Material ab und zählte sie aus. Weiterhin ermittelte ich, wieviele solcher Ösen Flüssigkeit in eine Pipette aufgezogen werden konnten und erhielt durch Multiplikation die in einer Pipette enthaltene Oocystenmenge. Abschließend wurde vom neuen Meniscus jeden Röhrchens nochmals eine Öse Flüssigkeit genommen, um festzustellen, ob die Oocystendichte annähernd noch die gleiche war. Damit sollte eine möglichst niedrige Fehlergrenze gewährleistet sein.

Eingegeben wurde das Infektionsmaterial mit einer Pipette. Die Kaninchen bekamen jeden Tag ihr gewöhnliches Futter bestehend aus Heu, Hafer und Rüben. Die Käfige wurden jeden zweiten Tag mit der Lötlampe abgeflammt und im gleichen Zeitabstand Kotuntersuchungen gemacht.

Einen Tag nach der künstlichen Infektion begann die tägliche Applikation der Coccidiostatica; und zwar in der ersten Versuchsgruppe 0,3 g Sulfamerazin, in der zweiten 1 g Sulfaguanidin. Die Sulfonamide wurden in wenig Milch aufgeschwemmt mit einer Pipette verabreicht.

Die vor der Oocysteneingabe begonnene klinische Beobachtung der Kaninchen wurde während der Versuche fortgesetzt. In bestimmten Abständen wurden die Tiere getötet und der Magen-Darmtrakt auf pathologische Veränderungen untersucht. Für die histologischen Untersuchungen wurden vom Duodenum, vorderen, mittleren und hinteren Jejunum und vom Ileum - in diesen Darmabschnitten entwickeln sich nach R u t h e r f o r d (1943) die endogenen Stadien von *Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans* - je drei Stücke von etwa 1 cm Länge in Bouin (Pikrinsäure-Formol-Eisessig-Gemisch) fixiert. Als günstigste Färbemethoden

der 7-8 μ dicken Schnitte erwiesen sich Hämalaun-Eosin und van Gieson, modifiziert nach Domagk (R o m e i s 1948).

B. Versuchsergebnisse

1. Bei Verabreichung von Sulfamerazin an künstlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen

Die Versuchsgruppe setzte sich aus sechs Wurfgeschwistern im Alter von 6 Wochen zusammen. Die Tiere waren gleich groß, gleich stark und hatten annähernd das gleiche Gewicht von 1/2 kg.

Die sich über 8 Wochen erstreckenden Kotuntersuchungen des Muttertieres vor dem Werfen ergaben nie über 8 Oocysten in drei Ösen Untersuchungsmaterial.

Die Jungtiere hatten einen Tag vor der künstlichen Infektion mit 65 000 Oocysten von *Eimeria magna* (26 %), *media* (22 %), *irresidua* (12 %) und *perforans* (40 %) in drei Ösen Kot-Glyzerinaufschwemmung ca. 100 Oocysten, was auf eine geringgradige Ausscheidung schließen ließ.

24 Stunden nach der Oocysteneingabe wurde für die Dauer des Versuches mit täglichen Gaben von 0,3 g Sulfamerazin begonnen. Ein Kaninchen, das als Kontrolle diente, wurde nicht behandelt. Es blieb aber mit den infizierten, behandelten Tieren zusammen, weil es mir bei meinen Untersuchungen im wesentlichen auf die Einwirkung des Mittels auf die endogenen Stadien der Coccidien und nicht wie bei den meisten Autoren auf die Oocystenausscheidung ankam. Die Kotuntersuchungsergebnisse konnten deshalb nur mittelbar als Kriterium für die Wirksamkeit des verwandten Coccidiostatikums gewertet werden. Die ausgeschiedene Oocystenmenge stieg bis zum Versuchsabschluß um die Hälfte.

Entsprechend der geringgradigen Ausscheidung der Versuchskaninchen waren klinische Symptome so gut wie nicht zu beobachten. Die Tiere machten einen munteren Eindruck, fraßen gut und zeigten normalen Kotabsatz. Wesentliche Änderungen im Allgemeinbefinden traten nach Eingabe des Infektionsmaterials nur beim Kontrolltier ein. Sein Zustand verschlechterte sich vom 5. Tage nach der Oocystenverabreichung an rapide. Das Kaninchen saß scheu in einer Ecke, mit den Zähnen knirschend, das Abdomen aufgebläht; Futter wurde kaum genommen.

In Angleichung an die von R u t h e r f o r d (1943) angegebenen Zeiten des Auftretens der einzelnen Entwicklungsstadien des endogenen Zyklus der Eimerien wurden die Kaninchen getötet; und zwar vom Tage der peroralen Oocysten-eingabe ab gerechnet - nach 1 1/2, 3, 4, 5 1/2, 6 1/2 Tagen je ein infiziertes, behandeltes und am 7. Tag p.i. das infizierte, unbehandelte Kontrolltier. Damit sollte gewährleistet sein, daß alle Stadien in den histologischen Schnitten zu finden waren, wenn nicht durch das Sulfonamid eine Störung des Zyklus verursacht wurde.

Bei der S e k t i o n konnte ich an Magen und Duodenum der behandelten Kaninchen keine Veränderungen feststellen; nur bei dem 6 1/2 Tage nach der künstlichen Infektion getöteten Tier war der Magen um ein Viertel seines normalen Umfanges vergrößert und zeigte im Bereich der kleinen Curvatur zwei ringförmige Einschnürungen. Nach Eröffnung des Magens fielen bei demselben Kaninchen und bei denen, die 4 und 5 1/2 T a g e p.i. getötet wurden, bis erbsengroße Gebilde auf. Ihre Hülle bestand aus einer feinen, homogenen Masse und war relativ elastisch. Innen waren die Gebilde hohl. Sie hatten die Farbe der im Magen befindlichen Futterpartikel und lagen in Anhäufungen zu ca. 30 Stück an einer Stelle zusammen. Anfänglich dachte ich an Koprophagie. Dagegen sprach aber die zum Teil geringe Größe und die Konsistenz dieser Kugeln. Aus letzterem Grunde wurden auch Gärungsblasen ausgeschlossen. Vielleicht hing ihre Entstehung mit der Fütterung zusammen.

Die nach 1 1/2 und 3 T a g e n getöteten Kaninchen wiesen keinerlei Abnormalitäten des übrigen Darmes auf. Das nach 5 1/2 T a g e n sezierte Kaninchen hatte im vorderen Jejunum Darminhalt von fast wässriger Konsistenz, die über das mittlere zum hinteren Jejunum hin mehr schleimiger Natur wurde. Die Schleimhaut zeigte einen mäßigen Katarrh, der bei dem n a c h 6 1/2 T a g e n getöteten Tier so an Umfang zugenommen hatte, daß das ganze Jejunum und Ileum m.o.w. mit Schleim gefüllt waren. Die Jejunumschleimhaut war zum Teil verdickt und in Falten gelegt.

Im Gegensatz dazu fiel bei dem a m 7. T a g p.i. getöteten Kontrolltier eine hochgradige Blähung des Darmes auf. Die Darmwand, insbesondere die des Dünndarmes war papierdünn und sehr stark vaskularisiert, das Lumen um mehr als das Doppelte vergrößert. Das Colon descendens füllte in seinem letzten Drittel ein gelatinöser, durchsichtiger Pfropf aus, und zwar in einer Länge von ca. 5 cm. Im übrigen Rektum war Koprostase eingetreten.

Um in etwa eine Aussage darüber machen zu können, ob Sulfamerazin alle vier in dem Infektionsmaterial enthaltenen Eimeria-Arten des Darmes in gleichem Maße angreift, nahm ich Größennmessungen vor. Zudem vermerkte ich Form, Gestalt und Zahl der Oocysten, die aus 1 1/2 ccm Darminhalt von Duodenum, Jejunum und Ileum der 5 1/2 und 6 1/2 Tage p.i. seziierten Kaninchen nach der Vajda-Methode gewonnen wurden. Es stellte sich heraus, daß der prozentuelle Anteil der verschiedenen Arten nur insofern von dem des Infektionsmaterials abwich, daß Eimeria irresidua an Zahl verloren hatte. Ich möchte es darauf zurückführen, daß Eimeria irresidua 2-3 Tage länger zur Ausbildung der Oocysten braucht.

Zeigte das pathologisch-anatomische Bild in etwa schon ein positives Einwirken des Sulfamerazins als Coccidiostatikum, gemessen an den Veränderungen des Magen-Darmtraktes beim Kontrolltier im Vergleich zu den übrigen Versuchstieren, so sollten die mikroskopischen Befunde zur Klärung einer bisher bei Kaninchen mangelhaft beantworteten Frage führen, nämlich wo bzw. wann ein Coccidiostatikum hemmend in den Entwicklungszyklus der Eimerien des Darmes eingreift.

Beim gesunden Darm schließen sich an die Serosa Längs- und Kreisfaserschicht der Tunica muscularis, die gefäß- und nervenführende Submucosa, die Muscularis mucosae und die Tunica propria an.

Im Darmlumen befinden sich teilweise Futterreste und Schleim.

36 Stunden nach Eingabe der Oocysten waren Sporozoiten in den untersuchten Darmabschnitten vom Duodenum bis einschließlich Ileum nicht mehr nachweisbar. Das Epithel war mit Schizonten überschwemmt. Jeden Parasiten umgab eine helle Aussparung, die für alle Entwicklungsstadien charakteristisch ist. Nach Greven (1953) rührt dieser Hohlraum wahrscheinlich von der Schrumpfung der Parasiten durch Fixierung und Wasserentzug her. Der helle Saum erlaubt außerdem eine Unterscheidung zwischen den Parasitenstadien und im Epithel gelegenen Wanderzellen.

Die Schizonten waren teils ober-, teils unterhalb der Epithelzellkerne zu finden. Nicht selten war eine Zelle von zwei Parasiten befallen.

Ein in den beiden ersten Tagen p.i. zunächst noch leichter Darmkatarrh hatte begonnen. Stellenweise lagen abgelöste Zellen im Darmlumen. Gefäße und

Endkapillaren in den Zotten waren stark mit Erythrozyten gefüllt, das Gewebe mit pseudo-eosinophilen Leukozyten infiltriert. Eine vermehrte Schleimsekretion machte sich bemerkbar. Nach 3 Tagen begann die Epithelabschilferung an einigen wenigen Stellen des Dünndarmes in solchem Umfange, daß das Zottenstroma freilag. In diesen Abschnitten war das Darmlumen angefüllt mit ~~abgeschlossenen~~ Epithelien oder ganzen Zellverbänden, vermischt mit solchen Epithelzellen, die einen großen Schleimpfropf enthielten. Die Gefäße in der Submucosa hatten an Umfang zugenommen. Rote Blutkörperchen durchsetzten vornehmlich die Randgebiete des vom Oberflächenepithel entblößten Zotten-
gewebes. Die Zahl der pseudoeosinophilen Leukozyten und Plasmazellen hatte zugenommen. Die zellige Infiltration war in vollem Gange.

Zum gleichen Zeitpunkt befanden sich in den Epithelzellen noch zahlreiche junge Schizonten, die teilweise das Doppelte an Größe zugenommen und deren Kerne inzwischen mehrere Teilungen durchgemacht hatten.

Die in einem Darmquerschnitt des hinteren Jejunums im subepithelialen Gewebe gelegenen Makrogameten und Oocysten waren Produkte einer vor dem Zeitpunkt der künstlichen Infektion stattgehabten natürlichen Ansteckung.

Bis zum 4. Tag ist normalerweise die Entwicklung der jungen Schizonten zu reifen abgeschlossen, so daß die Differenzierung zu Merozoiten der 1. Generation einsetzt. Ich suchte am 4. Tag vergeblich diese Merozoitenformen. Dagegen fand ich zu diesem Zeitpunkt einen großen Prozentsatz der Schizonten deformiert in ihren Wirtszellen. An die Stelle der mehr oder weniger kreisrunden, scharf umgrenzten Parasiten waren geschrumpfte, eingeschnürte Gebilde getreten.

Nach einiger Zeit mußten sie sich aufgelöst haben; denn 1 1/2 Tage später hatten viele Epithelzellen einen Hohlraum; natürlich größer als der Parasit selbst, weil die oben erwähnte Aussparung noch dazu gehörte. Das jeweilige mikroskopische Präparat war in der Nähe solcher Hohlräume mit griesartigem Detritus übersät.

Zudem zeigten sich 5 1/2 Tage nach Verabreichung der Oocystenaufschwemmung die ersten Merozoitenformen in der gesamten Ausdehnung der untersuchten Darmabschnitte. Allerdings stand ihre Zahl, auch wenn man berücksichtigt, daß sich nicht alle Schizonten zum gleichen Zeitpunkt zu Merozoiten weiterbilden, in keinerlei Verhältnis zur Vielzahl der vorher gefundenen Schizonten.

An Merozoitenformen fand ich sowohl die der Typen A wie B, wie Rutherford (1943) sie unterscheidet. Merozoitenhaufen des ersten Typs enthalten bei *Eimeria media* 2 - 10 bananenförmige Individuen; bei *Eimeria magna* und *irresidua* desgleichen. Bei *Eimeria perforans* sind es 4 - 8. Typ B - Merozoiten sind schlanker und zahlreicher; und zwar 12 - 36 Individuen bei *Eimeria media*, 40 - 60 bei *Eimeria magna*, 8 - 24 bei *Eimeria perforans*.

In der ganzen Länge des Darmrohres, vom Duodenum bis einschließlich Ileum, waren in meinen Präparaten - die eben angeführten Zahlen als Richtlinie genommen - am meisten Merozoiten von *Eimeria perforans* und *media* vertreten. *Eimeria magna*- und *Eimeria irresidua*-Merozoiten waren seltener, und dann vornehmlich auf das mittlere bis hintere Jejunum beschränkt.

Neben dem quantitativen Unterschied zwischen Schizonten und Merozoiten bestand außerdem eine zeitliche Diskrepanz zwischen dem Auftreten der weiteren Entwicklungsformen bei dem unbehandelten Kontrolltier und den behandelten Kaninchen.

Erst nach 6 1/2 Tagen traten vereinzelt Schizonten der 2. Generation auf, kenntlich an ihren großen, zentral gelegenen, von einer hellen Zone umgebenen Kernen. Daneben fand ich ebenso selten Makrogametocyten, kugelig, mit zentralem Karyosom, undeutlichem Kernrand und wenig Cytoplasma. Nur einen Mikrogametocytenhaufen konnte ich entdecken.

Der Darmkatarrh hatte bis zu dem letztgenannten Zeitpunkt noch an Stärke zugenommen. War es zur Zerstörung der Zottenspitzen gekommen, so lagen einzelne Epithelzellen und Zellverbände, deren Glieder nur noch an Basis und Spitze miteinander verbunden zu sein schienen, mit Bindegewebsfetzen im Darmlumen.

Nach Grevén (1953), die mit Hühnercoccidiose arbeitete, ist eine derartige Reaktion auch durch die Veränderung des Milieus möglich. Vielleicht kann auch beim Kaninchen - durch den Parasitenbefall verursacht - eine Verschiebung der pH-Werte vom alkalischen zum sauren Bereich hin geltend gemacht werden.

Den Beweis für die mittels Sulfamerazin gehemmte Entwicklung der Eimerien erbrachte das Kontrolltier, das 7 Tage p.i. getötet wurde.

Die Zottenspitzen waren zum großen Teil ein einziger Gamonten- bzw. Oocystenhaufen.

Durch die Parasiten zu Wucherungen gereizt, beherbergte die Epithellage 6-7 und mehr Reihen von Gamonten übereinander. Es handelte sich um Gamonten der Entwicklungsstufen I - V, wie ich sie nach G r e v e n (1953) auch einteilte. Männliche und weibliche Gamonten waren dabei oft nur sehr schwer zu unterscheiden. Gamonten III, die ich bei den behandelten Tieren schon gefunden hatte, hatten nicht selten zu zweit eine Wirtszelle befallen. Gamonten IV zeigten, ihrer Grenzmembran anliegend, einen Kranz von kugeligen Gebilden im Cytoplasma. Bei den höher entwickelten Formen waren Kern und Nucleolus herangewachsen; das Plasma - und damit der Parasit - hatte mehr und mehr ovale Gestalt angenommen. Die Zellgrenzen im Epithel waren völlig aufgeho-ben. Mikrogametocyten, kenntlich am dunklen Kern und granulierten Plasma, waren äußerst selten. Die fast fertigen Oocysten hatten ein helles, körniges, sie ganz ausfüllendes Plasma und waren teilweise schon mit der Zygotenmem-bran umgeben. Hatten sie ihre volle Größe erlangt, so wurden sie ins Darm-lumen abgestoßen und hinterließen, wenn sie subepithelial gelegen hatten, Lücken im Bindegewebe.

Im vorliegenden Falle zeigte das mikroskopische Bild, daß die Befallsstärke in der Mitte des Herdes am größten war und zu den Seiten hin abnahm. Es waren ringförmige Infektionsherde, in der Ausdehnung des Darmes gesehen, entstanden. An manchen Stellen war der Gewebsabbau bereits von Neubildungen abge-löst worden. Die Restitution der Zotten war teilweise so weit fortgeschritten, daß sie mit neuem, hyperplastischem Epithel überzogen waren. Die dazwischen-liegenden Becherzellen waren stark vergrößert und schleimgefüllt.

Anhand der klinischen, pathologisch-anatomischen und histologischen Befunde kann zusammenfassend gesagt werden, daß die mit geringgradigem Coccidien-befall in den Versuch übernommenen Kaninchen auch nach künstlicher Infektion mit 65 000 Oocysten keine Änderungen in ihrem guten Allgemeinbefinden zeigten, nachdem täglich 0,3 Gramm Sulfamerazin verabreicht worden waren. Erst gegen Versuchsende machte sich ein stärkerer Darmkatarrh mit all seinen Folge-erscheinungen bemerkbar. Der Entwicklungskreislauf der Eimerien war verzö-geret, bei den Schizogoniestadien traten Deformationen mit anschließender Auf-lösung dieser Formen auf, so daß nur ein geringer Prozentsatz von Meronten der 1. Generation zur Ausbildung kam. Dagegen zeigte das Kontrolltier die für hochgradigen Coccidienbefall typischen klinischen Symptome; die histolo-gischen Präparate enthielten alle Entwicklungsstufen der Parasiten, vor allem aber herdförmige Anhäufungen von Gamonten I - V.

2. Bei Verabreichung von Sulfaguanidin an künstlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen

Für den zweiten Versuch hatte ich ebenfalls sechs Wurfgeschwister, dieses Mal im Alter von 7 1/2 Wochen.

Die 8 Wochen vor dem Werfen begonnenen und jeden zweiten Tag durchgeführten Kotuntersuchungen beim Muttertier ergaben in der ersten Hälfte durchschnittlich 30 Oocysten in drei Ösen Untersuchungsmaterial. In der zweiten Hälfte waren es bis zur Geburt nicht mehr als 6 Oocysten in drei Ösen, nachdem die Häsin in einen Drahtkäfig umgesetzt und hin und wieder Sulfaguanidin dem Futter beigegeben worden war.

Bei den Jungen zählte ich am Tage der künstlichen Infektion in einer Öse des nach der Vajda-Methode gewonnenen Materials ca. 250 Oocysten. Infiziert wurde mit rd. 200 000 Oocysten, die sich aus *Eimeria magna* (20 %), *media* (35 %), *irresidua* (15 %) und *perforans* (30 %) zusammensetzten.

Einen Tag später erfolgte bis zum Versuchsabschluß die Eingabe von 1 g Sulfaguanidin alle 24 Stunden an 5 Tiere mittels Pipette in einer Milchaufschwemmung; das sechste Kaninchen blieb als Kontrolltier unbehandelt.

Trotz der relativ hohen Oocystenausscheidung verschlechterte sich das Allgemeinbefinden der Tiere erst vom 4. Tage an; dabei zeigte eines die klinischen Symptome hochgradiger Coccidiose. Zwei Kaninchen hatten ein gesträubtes, glanzloses Fell. 1 1/2, 2 1/2, 4 1/2 und 5 Tage p.i. wurde je ein infiziertes, behandeltes Kaninchen und nach 6 1/2 Tagen das Kontrolltier seziert. Ein Kaninchen starb am 6. Tage nach der künstlichen Infektion.

Die S e k t i o n der Tiere dieser zweiten Versuchsgruppe ergab nicht ein so klares Bild wie bei der ersten.

Bei den 1 1/2 u n d 2 1/2 T a g e p.i. getöteten Kaninchen war lediglich ziemlich dünnflüssiger Inhalt im Duodenum und seine Wand bei dem n a c h 4 1/2 T a g e n sezierten Kaninchen diffus gerötet.

Der Magen des 5 T a g e nach der Oocysteneingabe getöteten Kaninchens zeigte geringgradige Umfangsvermehrung; sein Inhalt war teils sehr kompakt, teils flüssig. Der Querschnitt von Duodenum und Jejunum war verdoppelt, das Lumen mit

dünnflüssigen, fadenziehenden oder schaumigen Massen angefüllt. Aus dem stark aufgeblähten Caecum ergoß sich ein schaumig-flüssiger, schwarz-brauner Brei. Im Rektum lagen die Kotballen in Anhäufungen zusammen, von der papierdünnen Darmwand eng umspannt, so daß sie nur unter Substanzverlust abgelöst werden konnten.

6 T a g e nach Versuchsbeginn starb das letzte der behandelten Kaninchen. Seine Magenwand war sehr brüchig, die Futtermassen regelrecht von einem Schleim-mantel überzogen und von Schleimfäden durchsetzt. Der Dünndarm war aufge-trieben und sein Lumen um das Doppelte vergrößert, der Inhalt braun- bis schwarz-rot, teils dünnflüssig, teils fadenziehend. Alle Merkmale einer haemorrhagischen Enteritis waren vorhanden. Der Caecumkopf war erheblich gebläht; an der Wan-dung fielen schmutzig-rote Verwaschungen auf. Wie im ersten Versuch fand ich bei diesem Kaninchen das Colon descendens mit einer gallertigen Masse förmlich ausgegossen, dieses Mal allerdings in seiner ganzen Länge. Durch die Mitte dieser 'Walze' zog ein dünner Streifen von Kotpartikeln, der bis in den Anfangsteil des Rektums reichte und dort in eine ampullenartige Kotanschoppung einmündete. Das übrige Rektum war völlig leer, die Schleimhaut mäßig verdickt. Alle anderen Organe dieses Kaninchens waren ohne Besonderheit, so daß der Tod durch hoch-gradigen Coccidienbefall verursacht worden sein mußte. Dies wurde durch die mikroskopische Untersuchung des Darminhaltes bestätigt.

6 1/2 T a g e p.i. wurde das Kontrolltier getötet. Im Magen, der mit stark durchfeuchtetem Futter angefüllt war, fand ich wieder die oben beschriebenen kugeligen Gebilde. Das Duodenum schien mäßig verdickt, sein Inhalt mit Schleim versetzt. Jejunum und Ileum zeigten teils die gleichen schleimigen Massen, teils ein Gas-Flüssigkeitsgemisch. Der Caecuminhalt war in übermäßige schaumige Gä-rung übergegangen. Auch im Colon hatten sich Gasblasen gebildet, die beim Eröffnen platzten. Im Rektum waren keine Besonderheiten festzustellen.

Um zu einer ähnlichen Aussage wie im ersten Versuch kommen zu können, wurden die Eimeria-Arten im Darminhalt der beiden zuletzt beschriebenen Kaninchen form- und zahlenmäßig bestimmt. Im Vergleich zum Infektionsmaterial erhöhte Eimeria perforans ihren Prozentanteil. Meiner Ansicht nach deshalb, weil bei dieser Art nach 5 bis 6 Tagen die Oocysten ausgebildet sind und Sulfaguanidin anschei-nend keine coccidiostatische Wirkung ausgeübt hatte. Im übrigen verhielt es sich mit Eimeria irrisidua wie im ersten Versuch.

Die histologischen Untersuchungen zeigten anfänglich fast gleiche Reaktionen wie bei der mit Sulfamerazin behandelten ersten Versuchsgruppe.

In den Darmquerschnitten des 1 1/2 T a g e p.i. getöteten Kaninchens fiel ein ausgedehnter Darmkatarrh auf, der wohl teilweise auf die vor der künstlichen Ansteckung stattgehabte natürliche Infektion zurückzuführen war. Im Darm-lumen lagen zahlreiche Epithelzellen und -fetzen, vermischt mit Schleim und einigen Schizonten. Die Endkapillaren in den Zotten waren vermehrt und mit Erythrozyten gefüllt. Das Gewebe zeigte eine starke Durchsetzung mit eosinophilen Granulozyten und Makrophagen, was auf reaktive Prozesse hindeutete. Sporozoiten fand ich zu diesem Zeitpunkt nicht mehr. Junge einkernige Schizonten waren in der Ausdehnung des ganzen Jejunums sehr zahlreich, vor allem im subepithelialen, retikulären Zottengewebe.

Sehr auffällig war 2 1/2 T a g e nach der Infektion die starke Vaskularisierung der ganzen Darmwand und wiederum das Auftreten zahlreicher Granulozyten. Ein großer Teil der Schizonten war herangewachsen; ihre Kerne hatten sich mehrmals geteilt. Diese 3-, 6- und mehr-kernigen Schizonten waren der 1. Generation zuzurechnen. Im Laufe ihrer Entwicklung werden diese Schizonten Merozoiten der 1. Generation und zwar der Typen A und B, kenntlich an Form, Größe und vor allem Anzahl der die einzelnen Merozoitenhaufen bildenden Individuen.

All diese Formen und auch schon einige der 2. Generation fand ich n a c h 4 1/2 T a g e n, zu einem Zeitpunkt, den R u t h e r f o r d (1943) als die Regel angibt. Die Entzündungsprozesse hatten aber inzwischen größere Ausmaße angenommen, so daß zwischen den von ihrem Oberflächenepithel entblößten Zotten Schleim mit einem Detritus verschiedener parasitärer Stadien, nekrotischer Epithelien und Entzündungszellen lag.

Die Entwicklung verschiedener Gamontenstadien hatte hauptsächlich im Zottenstroma und an den Stellen begonnen, an denen das Epithel noch funktionstüchtig war. Diese Formen waren a m 5. T a g sehr zahlreich in der ganzen Ausdehnung der untersuchten Darmabschnitte zu finden. Kreisförmige Infektionsherde wie im ersten Versuch fehlten demnach. Dagegen fielen mir - gleich den Gamonten IV im vorherigen Versuch - immer wieder Makrogameten auf, die mehr rund waren. Ihre periphere Begrenzung bildete eine Reihe nebeneinander liegender Kügelchen, die unterschiedlich reflektierten, je nachdem wie weit der Tubus gehoben und gesenkt wurde. Die gleichen Gebilde fand ich in Rutherfords Arbeit als 'refractile globules'. Er beschreibt sie als typische Erscheinungen bei den älteren Formen der Makrogameten von *Eimeria magna* und *Eimeria media*. Elliptisch und schmaler sind die Makrogameten von *Eimeria perforans*.

Die Makrogameten von *Eimeria irresidua* sind ausgezeichnet durch ein großes, von einer hellen Zone umgebenes Karyosom. Ich konnte Vertreter dieser vier *Eimeria*-Arten überall differenzieren. Vereinzelt gelang mir die Feststellung von Mikrogametocyten. Im einkernigen Stadium sind sie leicht mit den entsprechenden Schizogoniestadien zu verwechseln. Bei letzteren vergrößert sich aber der Kern, während er bei den Mikrogametocyten relativ klein bleibt. Ein Mikrogamont kann 100 und mehr Mikrogameten enthalten. Sie sind zunächst dreieckig und werden im Laufe ihrer Entwicklung mehr und mehr kommaförmig. Ich fand sie in Form kleiner Spiralen oder aber wirr durcheinander liegend im Mikrogametocyten.

In den Schnittpräparaten waren fünf fast fertige Oocysten zu sehen. Sie gehörten, ihrem zeitlichen Auftreten entsprechend, wohl der Gattung *Eimeria perforans* an.

Neben diesen Vertretern der Gametogonie traten immer noch ungeschlechtliche Formen auf: Schizonten, Merozoiten der verschiedenen Generationen und Typen; denn den Tieren war weiterhin die Möglichkeit gegeben, sich natürlich zu infizieren, wenn auch nur geringgradig.

Das fünfte und letzte der mit Sulfaguanidin behandelten Kaninchen starb am 6. Tag p.i. Das Darmrohr bestand teilweise nur noch aus Serosa, Muscularis, Submucosa und Muscularis mucosae. Von Zotten ragten hier und da nur noch bindegewebige 'Stümpfe' ins Darmlumen hinein. Sie waren sehr stark vaskularisiert und hauptsächlich mit eosinophilen Leukozyten überschwemmt. Wo noch Krypten und einige wenige Zotten leidlich erhalten waren, nämlich in den hinteren Abschnitten des Jejunums und im Ileum, fand ich parasitäre Entwicklungsstadien in geringem Maße.

Die befallenen Gewebeteile waren abgestoßen und somit der Großteil der Parasiten entfernt worden. Der Höhepunkt der meiner Meinung nach noch durch das Sulfaguanidin wesentlich geförderten entzündlichen und degenerativen Vorgänge schien überschritten. Die Kapillaren hatten meistens an Fülle verloren, der Detritus stark abgenommen, die Regeneration konnte einsetzen. Bei den bindegewebigen 'Stümpfen' handelte es sich teilweise um wieder vorgewachsenes Zottenstroma, das noch nicht von Epithel überzogen war. Der Heilprozeß setzte aber zu spät ein und in zu geringem Umfange, als daß sich der Zustand des Tieres hätte bessern können.

Das 6 1/2 Tage nach der Oocysteneingabe getötete unbehandelte Kontrolltier

zeigte das für diesen Zeitpunkt typische mikroskopische Bild. Von Schizonten- und Merozoitenhäufen der Typen A und B über Gamonten der Stadien I-V bis zu fertigen, mit einer doppelt konturierten Membran umgebenen Oocysten waren die parasitären Entwicklungsstufen vertreten. Zwischen den Zotten und im Lumen lagen dichte Detritusmassen. Die Gefäßquerschnitte waren vergrößert, vermehrt Leukozyten ins Gewebe eingewandert. An vereinzelten Zotten fielen epitheliale Regenerationserscheinungen auf. Die Befallsstärke nahm vom hinteren Abschnitt des Jejunums zum Ileum hin schnell ab, so daß ich hier zum Teil gut erhaltene Zotten vorfand.

Aus dem klinischen, pathologisch-anatomischen und histologischen Bild dieser Kaninchen geht hervor, daß sich das Allgemeinbefinden der mit rd. 200 000 sporulierten Oocysten von *Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans* infizierten Tiere nach einigen Tagen zusehends verschlechterte. Es konnte weder ein hemmender noch ein deformierender Einfluß des Sulfaguamidins festgestellt werden. Die tägliche Gabe von 1 Gramm dieses Coccidiostatikums schien dagegen noch eine zusätzliche Schleimhautreizung hervorzurufen. Die Entwicklung der Eimerien verlief normal, so daß schon am 5. Tage p.i. Gamontenstadien in der ganzen Ausdehnung des Darmes - vom Duodenum bis einschließlich Ileum - gefunden wurden. Das Kontrolltier hatte Schleimhautläsionen nicht in dem Maße wie die behandelten Kaninchen, obwohl der Darm mit allen parasitären Stadien überschwemmt war.

3. Bei Verabreichung verschieden hoher Sulfamerazindosen an natürlich mit Darmcoccidien infizierte Kaninchen, um die Beeinflussung des klinischen Bildes festzustellen.

Eine Voruntersuchung, die zur Artbestimmung der Eimerien gemacht wurde, ergab, daß alle Kaninchen mit Darmcoccidien der Arten *Eimeria magna* (25 %), *Eimeria media* (35 %), *Eimeria irresidua* (10 %) und *Eimeria perforans* (30 %) infiziert waren.

Im Verlaufe des Versuches wurde auf solche Artbestimmungen verzichtet, weil sie im ersten Versuch zu dem Ergebnis führten, daß Sulfamerazin diese vier Arten in gleichem Maße angreift. Es war lediglich die Oocystenmenge von Interesse.

In drei Versuchsgruppen von insgesamt 20 Jungtieren im Alter von 5 1/2, 6 und 10 1/2 Wochen wurde Sulfamerazin verabreicht. Ich wählte dieses Präparat

wegen seiner festgestellten Wirkung auf die Eimerien und wegen seiner guten Verträglichkeit.

Dosis und Eingabezeiten wurden variiert, um einen möglichst großen Überblick zu bekommen; und zwar bekamen die Tiere 0,2 bzw. 0,5 bzw. 0,8 Gramm Sulfamerazin in 2- bzw. 3-tägigem Abstand.

In jedem Versuch war eine gleich große Gruppe von behandelten und unbehandelten Kaninchen. Jede dieser Gruppen hatte ihren eigenen Käfig, der zweimal wöchentlich gründlich gereinigt wurde. Das tägliche Futter setzte sich aus Hafer, Rüben und Wiesenheu zusammen.

Als Maßstab für die Wirksamkeit der verschiedenen Sulfamerazindosen dienten das Allgemeinbefinden, das Körpergewicht und die ausgeschiedene Oocystenmenge.

Die Oocystenauszahlung wurde gruppenweise jeden zweiten Tag durchgeführt. Dazu nahm ich von jedem Kaninchen 3 Kotballen und verrührte jeweils die Kotmenge jeder Versuchsgruppe mit 50 ccm Wasser zu einem Brei, der durch ein Drahtsieb von 1 mm Maschenweite in Zentrifugenröhrchen filtriert wurde. Gewonnen wurden die Oocysten dann weiter nach der oben beschriebenen Glyzerin-Methode von Vajda. Von dem an der Oberfläche angereicherten oocystenhaltigen Material jeden Zentrifugenglases entnahm ich dreimal eine Öse (2 mm lichte Weite) und zählte unter dem Deckglas von jeder dieser Ösen 3 Blickfelder aus. Den aus der gefundenen Oocystenzahl errechneten Mittelwert stellte ich in Tabellen zusammen.

Über die 20-tägige Behandlungsdauer hinaus wurden während der folgenden 1 1/2 Wochen Gewicht und ausgeschiedene Oocystenmenge aufgezeichnet, um eventuelle Rückschläge feststellen zu können.

Versuch 1

Von 6 10 1/2 Wochen alten Kaninchen bekamen 3 Tiere während 20 Tagen in 3-tägigem Abstand 0,2 Gramm Sulfamerazin, in Milch aufgeschwemmt mittels Pipette. Die übrigen Kaninchen blieben unbehandelt.

Das Allgemeinbefinden der Tiere war ungestört. Behandelte und Unbehandelte

zeigten auch während des Versuches keine Abweichungen voneinander.

Die Gewichtszunahmen laufen in den beiden Gruppen parallel (Tab. 1 und Abb. 9). Jede hat - den ersten mit dem letzten Tag der Wägung verglichen - ihr Gewicht fast verdoppelt. Bei Versuchsabschluß liegen die Werte der behandelten Gruppe über denen der unbehandelten, allerdings nur um 20 Gramm. Die Oocystenwerte der unbehandelten Kaninchen stellen eine Kurve dar (Abb. 9a), die die Inkonstanz der Oocystenausscheidung mit den sich abwechselnden Tiefpunkten A und Höhenpunkten B - wie H u r a (1947) sie bezeichnet - zeigt. Diese Höchst- und Tiefstwerte, die fast periodischen Charakter annehmen, stehen meiner Meinung nach mit der verschiedenen Reifungszeit der einzelnen Eimeria-Arten in ursächlichem Zusammenhang.

Bei den behandelten Tieren erfolgt nach 1-wöchiger Sulfamerazingabe eine starke Abnahme der Oocysten, die bis zum letzten Tag der Verabreichung ganz allmählich zurückgeht.

Nach einer weiteren Woche ist die Oocystenzahl so weit wieder im Steigen, daß sie fast die Werte der unbehandelten Kaninchen erreicht.

Wie die Ergebnisse dieses Versuches zeigen, hat das Sulfamerazin so gut wie keinen Einfluß auf die Gewichtszunahmen. Die Oocystenausscheidung wird zwar über einen gewissen Zeitraum herabgesetzt, erreicht aber sehr bald die Höhe der unbehandelten Kontrolltiere. In beiderlei Hinsicht führt demnach eine Zufütterung in einer Dosis von 0,2 g zu keinem nennenswerten Erfolg.

Behandelte Kaninchen			Unbehandelte Kaninchen	
Tag	Gewicht i. Gramm	Oocysten	Gewicht i. Gramm	Oocysten
30.6.59	1043,3	58	1086,6	54
<u>1.7.</u>				
2.7.		70		80
3.7.	1230		1256,6	
<u>4.7.</u>		60		64
6.7.		55		60
<u>7.7.</u>	1263,3		1331,6	
8.7.		4		38
10.7.		4		34
11.7.	1326,6		1346,6	
12.7.		0		30
<u>13.7.</u>				
14.7.		2		24
<u>16.7.</u>	1453,3	6	1473	30
18.7.		16		51
<u>19.7.</u>				
20.7.	1453,3	20	1436,6	84
22.7.	1703,3	26	1720	122
24.7.		32		156
26.7.		60		134
27.7.	1743,3		1753,3	
28.7.		65		102
30.7.59	1856,6	81	1836,6	96
Gesamt	13073,0	559	13240,9	1159

Tab. 1: Gewichtszunahme und Oocystenausscheidung bei mit 0,2 Gramm Sulfamerazin behandelten Kaninchen und Kontrolltieren (die Tage, an denen Sulfamerazin eingegeben wurde, sind unterstrichen).

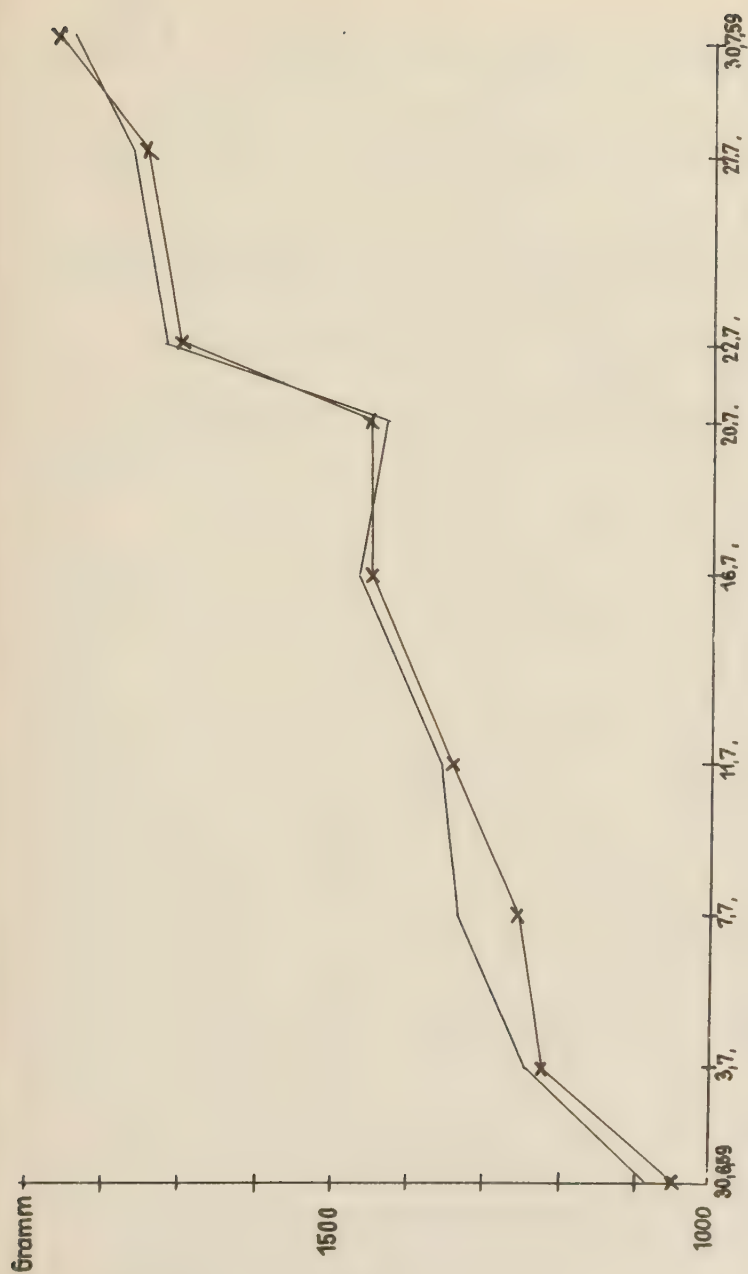


Abb. 9: Gewichtszunahmen bei mit 0,2 g Sulfamerazin behandelten 10 1/2 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrolltieren.

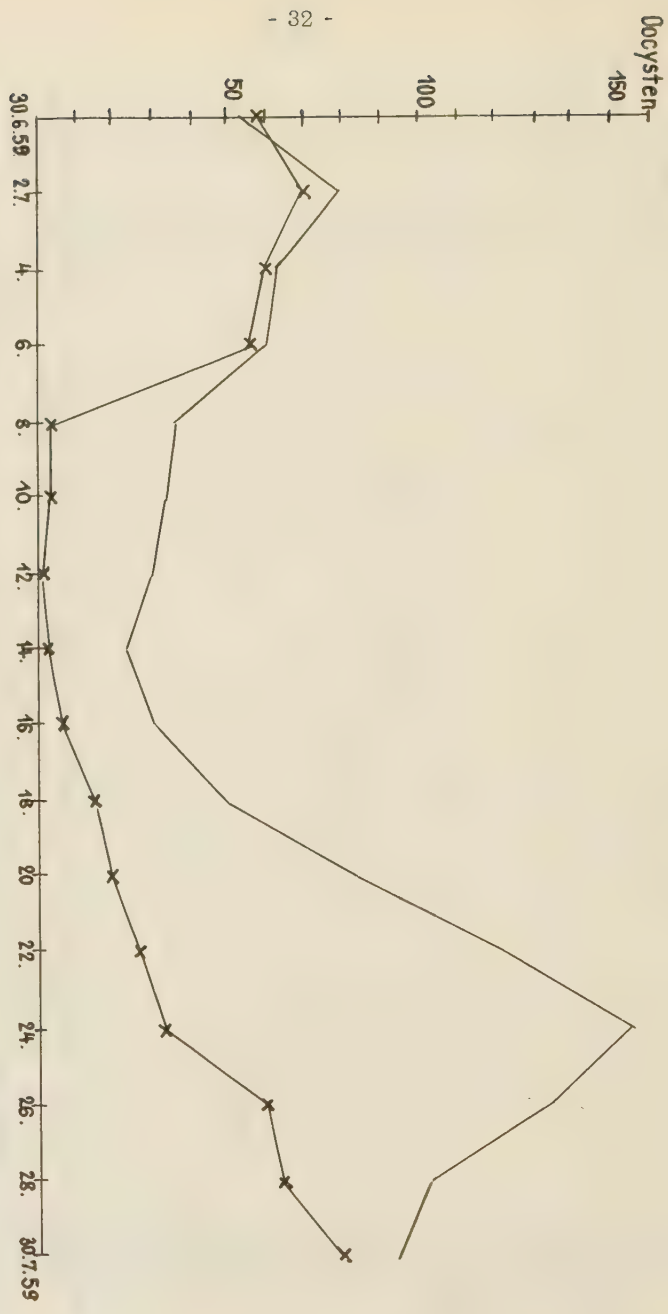


Abb. 9a: Oocystenausscheidung bei mit 0,2 g Sulfamerazin behandelten 10 1/2 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrolltieren.

Versuch 2

3 5 1/2 Wochen alte Kaninchen bekamen während 20 Tagen in 2-tägigem Abstand 0,5 Gramm Sulfamerazin. Die gleiche Anzahl Kaninchen wurde nicht behandelt.

Alle Tiere waren munter und machten einen gesunden Eindruck. Das Haarkleid war bei den behandelten Kaninchen nach Versuchsende glänzender und glatter.

Tag	Behandelte Kaninchen		Unbehandelte Kaninchen	
	Gewicht i. Gramm	Oocysten	Gewicht i. Gramm	Oocysten
<u>30.6.59</u>	335	51	338,3	58
<u>2.7.</u>		40		60
3.7.	396,6		420	
<u>4.7.</u>		20		50
<u>6.7.</u>		11		25
7.7.	446,6		486	
<u>8.7.</u>		4		14
<u>10.7.</u>		7		16
11.7.	503,3		538	
<u>12.7.</u>		20		20
<u>14.7.</u>		14		30
<u>16.7.</u>	570	2	600	26
<u>18.7.</u>		0		30
<u>20.7.</u>	670	0	633,3	35
22.7.	853	14	763,3	50
24.7.		40		55
26.7.		52		82
27.7.	960		846,6	
28.7.		56		105
30.7.59	1020	67	900	110
Gesamt	5754,5	398	5525,5	766

Tab. 2: Gewichtszunahme und Oocystenausscheidung bei mit 0,5 Gramm Sulfamerazin behandelten Kaninchen und Kontrolltieren (die Tage, an denen Sulfamerazin eingegeben wurde, sind unterstrichen).

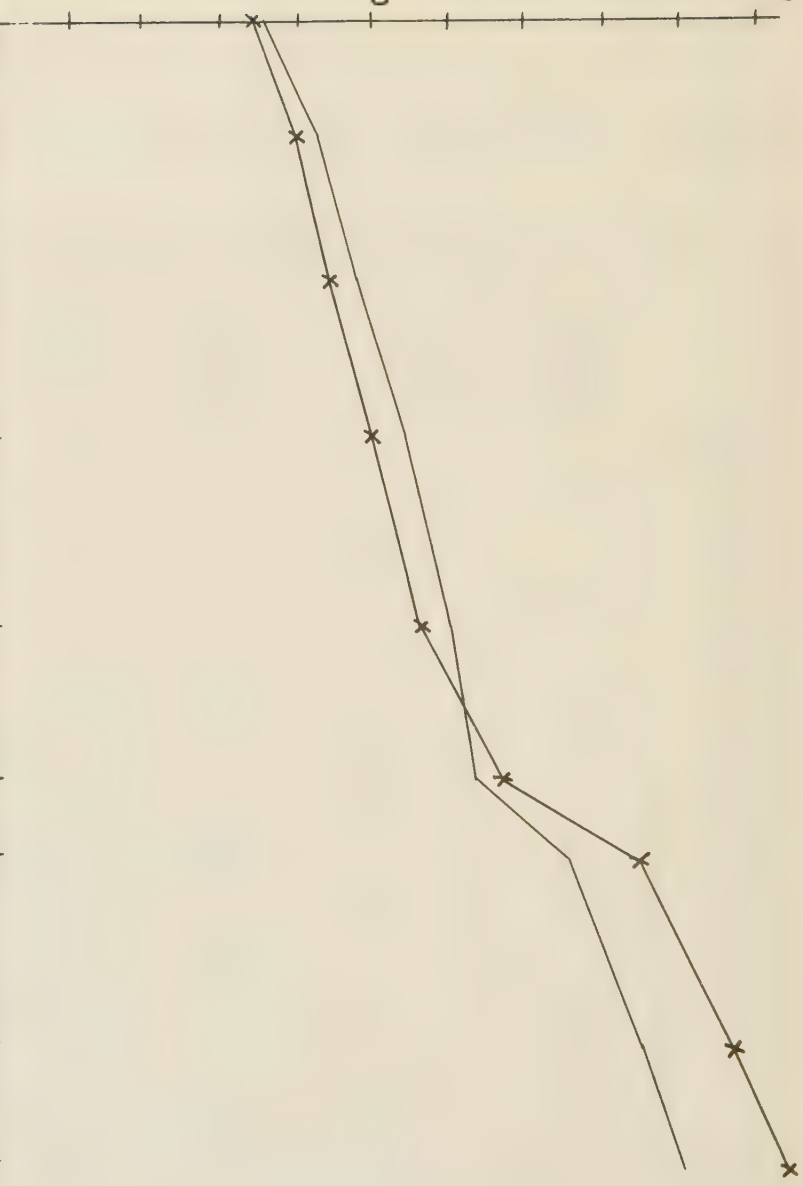
Gramm
1000

- 34 -

500

30.6.59 3.7. 7.7. 11.7. 15.7. 26.7. 22.7. 27.7. 30.7.59

Abb. 10: Gewichtszunahmen bei mit 0,5 g Sulfamerazin behandelten 5 1/2 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrollieren.



Auch in diesem Versuch ergibt sich zunächst für beide Gruppen annähernd ein gleicher Gewichtszuwachs (Tab. 2 und Abb. 10).

Lagen anfänglich die Werte der unbehandelten Tiere knapp über denen der behandelten, so schneidet die Kurve letzterer nach 2 1/2 Wochen die der Unbehandelten und erreicht bei Versuchsende etwas mehr als das Dreifache ihres Ausgangswertes. Die Kaninchen, die kein Sulfamerazin bekamen, steigern ihr Gewicht nur knapp um das 2 1/2 fache.

Die Oocystenausscheidung zeigt bei den Kontrolltieren im Anfang eine flachwellige Kurve, die nach 3 Wochen stetig ansteigt. Die Werte der behandelten Kaninchen laufen meistens parallel und erreichen - im Vergleich zur entsprechenden Gruppe in Versuch 1 - ihren Tiefpunkt eine Woche später, zeigen aber zum gleichen Zeitpunkt wie diese steigende Tendenz (Abb. 10a).

Im Vergleich zu den vorherigen Versuchsergebnissen bringt die Zufütterung von 0,5 g Sulfamerazin eine wesentliche Gewichtszunahme und vor allem eine starke und lang anhaltende Herabsetzung der Oocystenausscheidung.

Versuch 3

Von 8 6 Wochen alten Kaninchen wurden während 20 Tagen 4 in 2-tägigem Abstand mit 0,8 Gramm Sulfamerazin behandelt; die anderen 4 Tiere blieben als Kontrollgruppe unbehandelt.

Keines der Tiere zeigte ein gestörtes Allgemeinbefinden.

Die behandelte Gruppe, deren Körpergewichte nach 18 Tagen größer als die der unbehandelten sind, steigert ihre Werte auf das 2 1/2 fache des Ausgangsgewichtes. Die unbehandelten Tiere wiegen bei Versuchsabbruch nur das Doppelte. (Tab. 3 und Abb. 11).

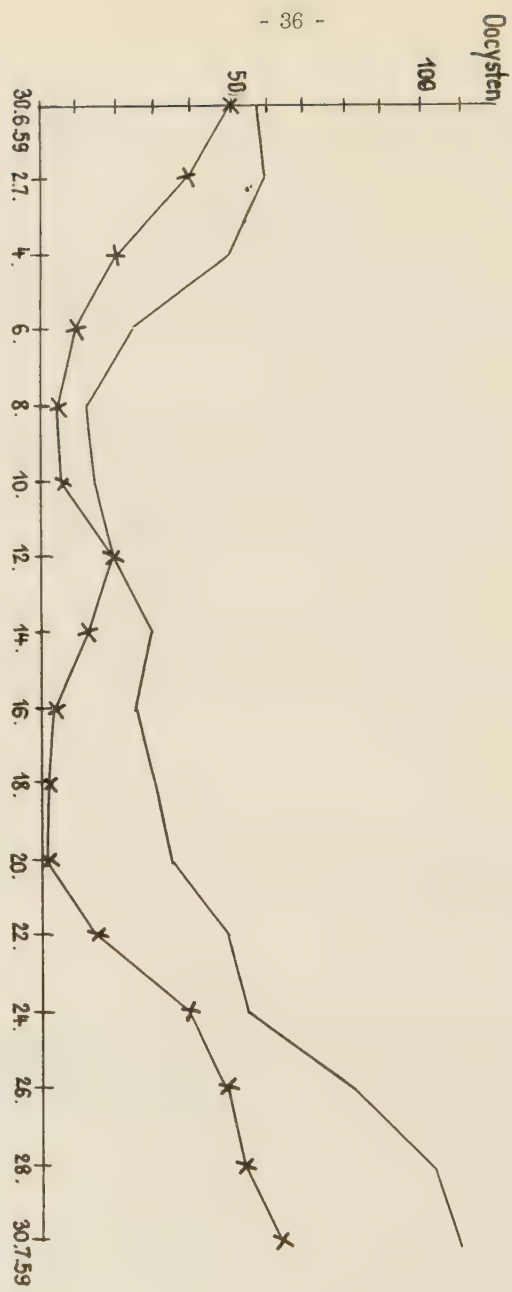


Abb. 10a: Oocystenauscheidung bei mit 0,5 g Sulfamerazin behandelten 5 1/2 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrollieren.

Tag	Behandelte Kaninchen		Unbehandelte Kaninchen	
	Gewicht i. Gramm	Oocysten	Gewicht i. Gramm	Oocysten
30.6.59	408,8	105	437,5	104
<u>1.7.</u>				
<u>2.7.</u>		114		110
<u>3.7.</u>	455		507,5	
<u>4.7.</u>		82		92
<u>5.7.</u>				
<u>6.7.</u>		55		80
<u>7.7.</u>	485		527,5	
<u>8.7.</u>		0		44
<u>9.7.</u>				
<u>10.7.</u>		2		40
<u>11.7.</u>	530		572,5	
<u>12.7.</u>		9		50
<u>13.7.</u>				
<u>14.7.</u>		8		50
<u>15.7.</u>				
<u>16.7.</u>	620	12	627,5	44
<u>17.7.</u>				
<u>18.7.</u>		14		86
<u>19.7.</u>				
<u>20.7.</u>	662,5	28	635	102
<u>21.7.</u>				
<u>22.7.</u>	840	52	677,5	96
<u>24.7.</u>		70		90
<u>26.7.</u>		70		86
<u>27.7.</u>	895		780	
<u>28.7.</u>		72		82
<u>30.7.59</u>	1050,5	74	900	80
Gesamt	5946,8	767	5665	1236

Tab. 3: Gewichtszunahme und Oocystenausscheidung bei mit 0,8 Gramm Sulfamerazin behandelten Kaninchen und Kontrolltieren (die Tage, an denen Sulfamerazin eingegeben wurde, sind unterstrichen).

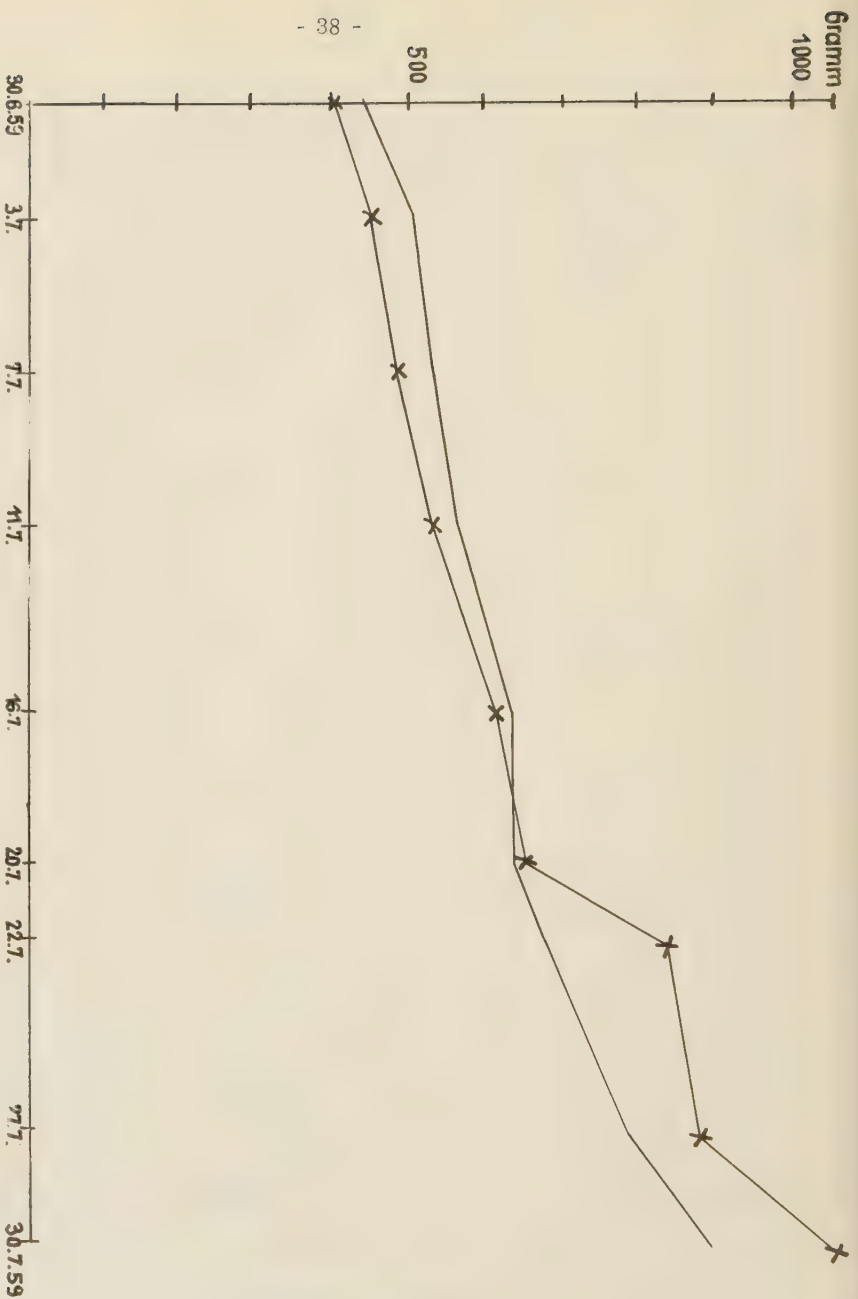


Abb. 11: Gewichtszunahmen bei mit 0,8 g Sulfamerazin behandelten 6 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrollieren.

Nimmt die Oocystenzahl bei der Kontrollgruppe auch ziemlich ab, so sinkt sie bei den behandelten Kaninchen doch schnell bis auf den Nullpunkt, um nach 2 Wochen wieder stetig anzusteigen und sich der Kurve der unbehandelten Gruppe zu nähern (Abb. 11a).

Gegenüber den in den bisherigen Versuchen verwendeten Dosen gewährleisteten 0,8 Gramm Sulfamerazin ein sehr rasches Absinken der Zahl der ausgeschiedenen Oocysten. Die behandelten Tiere können ihre Gewichte gegenüber denen der Kontrollgruppe am meisten verbessern.

Die Ergebnisse dieser drei Versuche lassen erkennen, daß Sulfamerazin das Körpergewicht positiv zu beeinflussen vermag. Die anfänglich gleichen Gewichtszunahmen erhöhen sich zugunsten der behandelten Gruppen.

Die Oocystenausscheidungswerte liegen schon bald nach Versuchsbeginn unter den Werten der unbehandelten Tiere. Sie nehmen stark ab und bleiben über einen bestimmten Zeitraum so niedrig, um dann nach Aufhören der Sulfamerazingaben allmählich bis zur Höhe der unbehandelten Kontrollen anzusteigen.

Wie oben erwähnt, hatte ich die Dosierungen variiert, um festzustellen, in welchem Maße eine Beeinflussung des Gewichtes und der Oocystenausscheidung von der Menge des verabreichten Sulfamerazins abhängig ist.

Eine vergleichende Darstellung der Gewichtskurven der behandelten Gruppen der Versuche 1, 2 und 3 gibt Abb. 12 wieder (Abb. 12). Auf den ersten Blick scheinen die Tiere, denen 0,5 g Sulfamerazin verabreicht wurden, den größten Effekt erzielt zu haben. Sie erhöhen ihr bei Beginn der Versuche festgestelltes Gewicht bis zum Abschluß um 204 % (ihre Kontrollgruppe um 166 %). In Wirklichkeit aber erbringen die mit 0,8 Gramm Sulfamerazin behandelten Kaninchen die besten Werte; denn sie liegen um 157 % höher als ihre Ausgangswerte, während die Kontrollen dieser Gruppe nur um 106 % sich verbessert haben. Die Wirkung des Sulfamerazins in einer Dosierung von 0,2 Gramm ist sehr gering. Die Gewichtszunahme der behandelten Kaninchen beträgt 78 % und die der unbehandelten 69 %. Ich führe diesen Tatbestand auf das Alter dieser Versuchstiere zurück. Sie haben durch vorherige Infektionen wahrscheinlich eine gewisse Widerstandskraft erlangt, so daß eine durch eventuelle Neuinfektionen verursachte krankmachende Komponente so gut wie nicht mehr gegeben ist.

Für die Dauer der Verabreichung beeinflußt Sulfamerazin in allen Dosierungen erheblich die Oocystenausscheidung (Abb. 13).

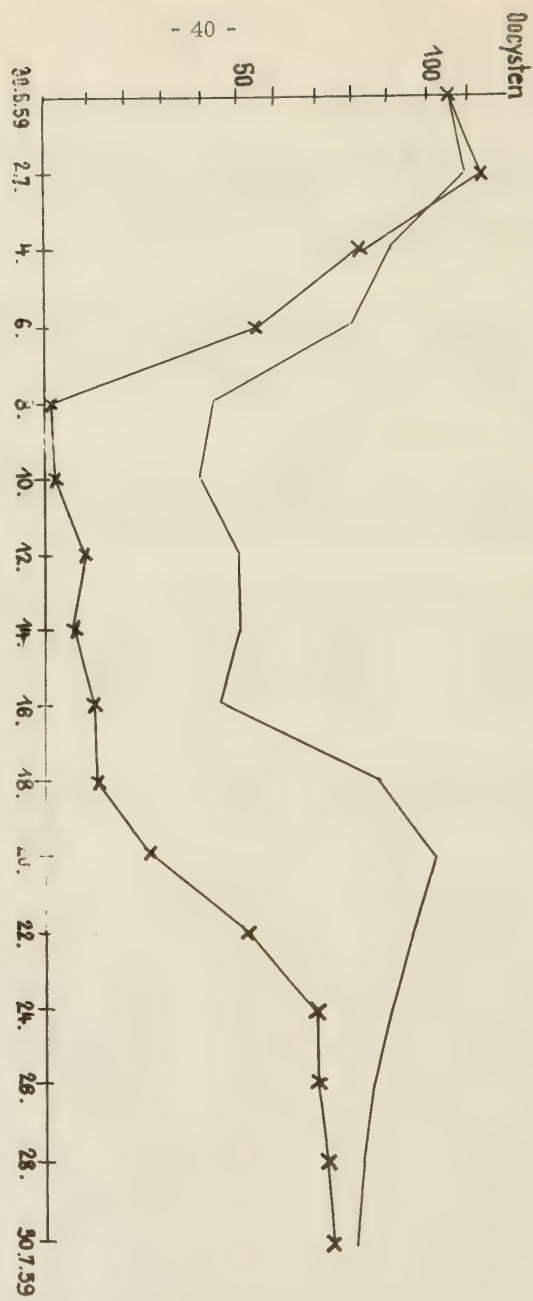


Abb. 11a: Oocystenausscheidung bei mit 0,8 g Sulfamerazin behandelten 6 Wochen alten Kaninchen (x) und Kontrolltieren.

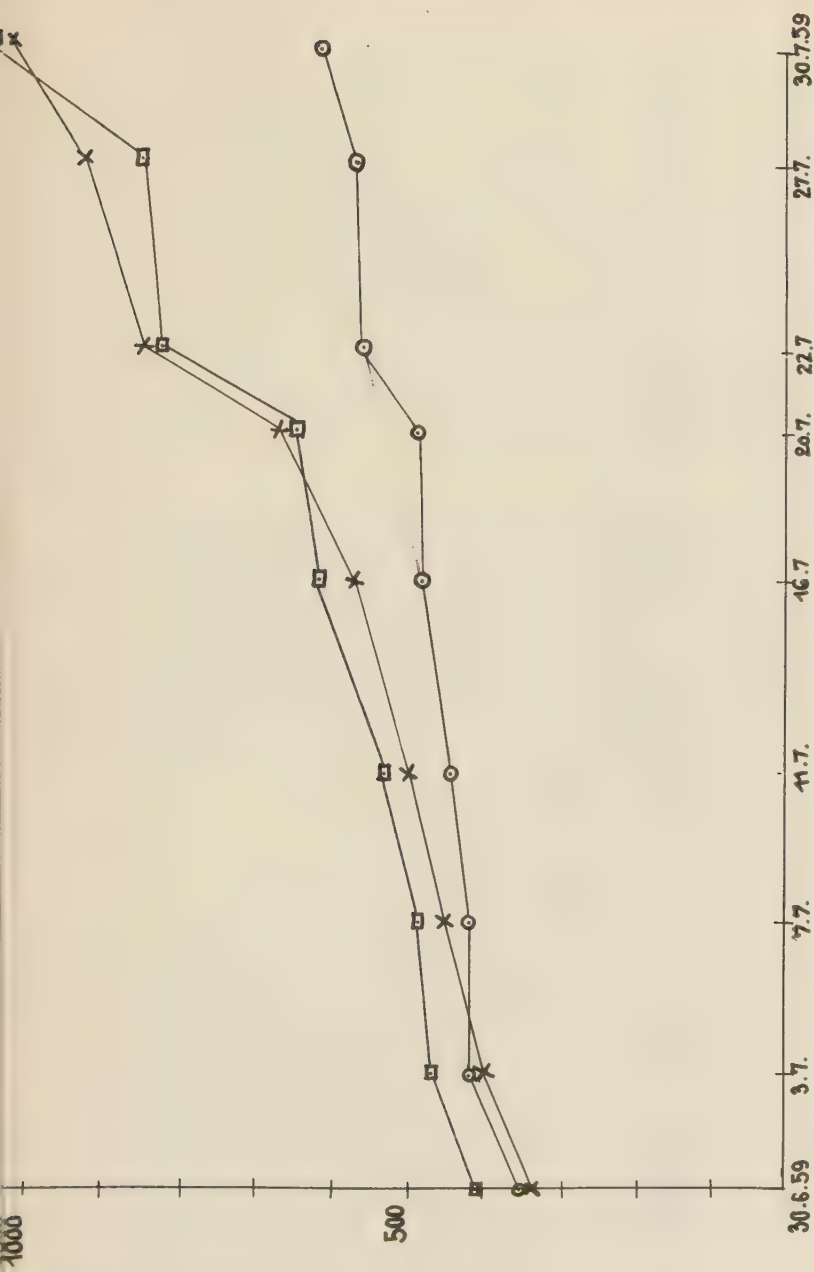


Abb. 12: Vergleichende Darstellung der Gewichtskurven der behandelten Gruppen der Versuche 1, 2 und 3 (○ = 0,2 g x = 0,5 g □ = 0,8 g Sulfamerazin).

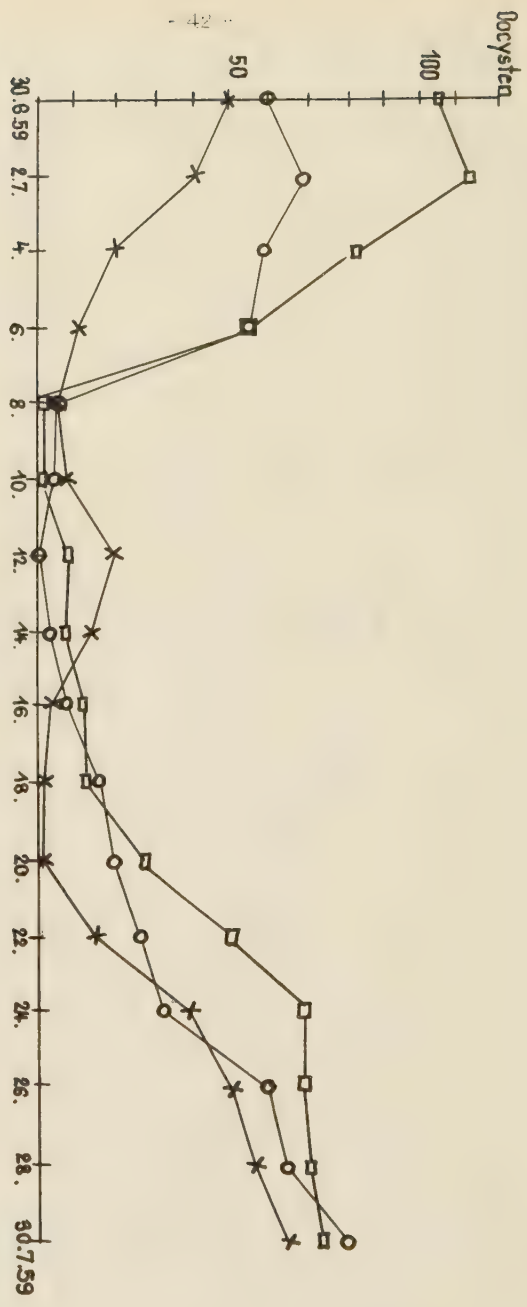


Abb. 13: Vergleichende Darstellung der ausgeschiedenen Oocystenmengen der behandelten Gruppen der Versuche 1, 2 und 3 (○ = 0,2 g x = 0,5 g □ = 0,8 g Sulfamerazin).

Bereits 3 - 4 Tage nach Eingabe der ersten Sulfamerazindosis beginnt die Zahl der im Kot festgestellten Oocysten schnell abzunehmen. Im Versuch 3 (0,8 g) ist der Nullpunkt am 8. Tag erreicht, in Versuch 1 (0,2 g) am 12. Tag und in Versuch 2 (0,5 g) erst am 18. Tage, nachdem die Kurve dieses Versuches am 8. Tag der Abszisse sehr nahe gekommen war und bis zum 12. Tag erneut anstieg. 1 1/2 Wochen lang wird die Grenze von 20 Oocysten nicht überschritten. Sobald die Sulfonamidgaben aufhören, macht sich in allen Gruppen ein ziemlich rasches Ansteigen der Oocystenmenge bemerkbar. Sie lag bei Versuchsende in Versuch 1 (0,2 g) 40 %, in Versuch 2 (0,5 g) 31,4 % über und in Versuch 3 (0,8 g) 29,5 % unter dem Ausgangswert. Die besten Ergebnisse hat die Dosis von 0,5 Gramm erzielt. Die Werte der Kontrolltiere liegen - um 180 % gestiegen - weit über denen der behandelten Kaninchen dieser Versuchsgruppe.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß eine Sulfamerazin-Zufütterung in gefährdeten Beständen in jedem Falle zweckmäßig ist. Eine Applikation von 0,8 Gramm in 2-tägigem Abstand während 3 Wochen ist empfehlenswert, weil sie ein sehr schnelles Absinken der Oocystenmenge und im Vergleich zu den Dosierungen von 0,2 und 0,5 Gramm die besten Gewichtszunahmen gewährleistet. Der Organismus wird gestärkt und damit widerstandsfähiger gegen Neuinfektionen.

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Aus dem ersten Versuch ergibt sich, daß Sulfamerazin (2-p-Aminobenzoessulfonamidomethylpyrimidin) in täglichen Dosen von 0,3 Gramm gut wirksam ist bei Kaninchen, die mit 65.000 sporulierten Oocysten von Darmcoccidien der Arten *Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans* infiziert wurden.

Die Tiere bleiben zunächst klinisch gesund. Pathologisch-anatomische Veränderungen, wie Blähung des Darmrohres, diffuse Rötung und katarrhalische Schwellung der Schleimhaut können erst 5 Tage nach der künstlichen Infektion festgestellt werden. Weißliche Knötchen oder geschwürige Veränderungen des ganzen Darmtraktes, wie G a n a l (1948) sie erwähnt, fand ich nicht. Nach P e l l e r d y & B a b o s (1953) sind sie für chronische Fälle charakteristisch, die in meinen Versuchen ja nicht vorliegen. Ebenso fehlt bei den behandelten wie bei dem unbehandelten Kontrolltier der als symptomatisch von S u s t m a n n (1914), K r i j g s m a n n (1927), G e r w e c k (1944) und G a n a l (1948) erwähnte Durchfall. Die teilweise sehr harten Kotballen sind vielmehr mit zähem Schleim bedeckt.

Beim Kontrolltier ist die von G r o t h u e s (1956) beschriebene, glasklare, gallertartige Ausschwätzung im Colon vorhanden. Sie tritt seiner Meinung nach in manchen Fällen, wahrscheinlich bei subakutem Verlauf, an die Stelle des sonst die Darmschleimhaut bedeckenden, meist etwas rötlich-schleimigen Darminhaltes. Allerdings halte ich den Krankheitsverlauf des Kontrolltieres in meinem Versuche mehr für akut als subakut.

Anhand histologischer Untersuchungen kann ein hemmender Einfluß des Sulfamerazins auf den endogenen Entwicklungszyklus der Darmcoccidien nachgewiesen werden. Sulfamerazin erfüllt damit die an ein wirksames Coccidiostatikum gestellten Forderungen. Schon die ersten Stadien der Parasiten im Wirt werden angegriffen. Merozoitenformen der 1. Generation, die normalerweise am 3. - 4. Tag auftreten, werden 1 - 1 1/2 Tage später im Wirtsgewebe gefunden. Ein großer Prozentsatz der reifen Schizonten, aus denen sie sich entwickeln, erfährt Deformationen mit anschließender Auflösung. Es kann sich deshalb nur ein Teil bis zu Gamonten und weiter bis zu fertigen Oocysten entwickeln.

M ö h r (1951), der u.a. auch mit Sulfamerazin arbeitete - und zwar bei mit

Eimeria perforans und *stiedae* künstlich infizierten Kaninchen - kommt dagegen zu dem Ergebnis, daß sich die Wirkung dieses Sulfonamids auf die Meronten der 1. und 2. Generation erstreckt. Er zieht diese Folgerung aus der Oocystenproduktion, also nicht aus histologischen Untersuchungen. Ob die Behandlung mit Sulfamerazin einen Tag vor oder einen Tag nach der Infektion beginnt, ist für den Erfolg ohne Bedeutung. Möhr hält außerdem eine Schädigung der Gamogoniefornien für möglich, was ich auf Grund meiner histologischen Präparate verneinen muß. Die Gamonten aller Stadien zeigen völlig normales Aussehen. Sein Rückschluß läßt sich allerdings dahingehend korrigieren, daß die ausgeschiedene Oocystenmenge ja abnehmen muß, weil wegen der schädigenden Wirkung des Sulfamerazins viele Schizonten nicht zur Weiterentwicklung gelangen.

Meine Aufzeichnungen über Größe und Form der im Darminhalt der einzelnen Abschnitte enthaltenen Oocysten bestätigen den von R u t h e r f o r d (1943) angegebenen jeweiligen Befallsort der verschiedenen *Eimeria*-Arten: *Eimeria magna* vom mittleren Jejunum bis einschließlich Ileum, *Eimeria media* im ganzen Dünndarm, *Eimeria irresidua* vom Duodenum bis zum Beginn des Ileum, *Eimeria perforans* vom Duodenum bis einschließlich Ileum

Im zweiten Versuch wurden die Kaninchen mit Sulfaguanidin(4-p-Aminobenzol-sulfoguanidid) behandelt. Die Sulfonamiddosis und das Oocysten-Infektionsmaterial sind verdreifacht.

Bereits nach drei Tagen beginnen die Tiere einschließlich dem Kontrolltier zu trauern; das Haarkleid wird rau und glanzlos, die Freßlust nimmt ab. Es kommt zum Stillstand der Entwicklung. Darmfunktionsstörungen und Gärungsvorgänge führen zu mehr oder weniger ausgeprägter Tympanie. Schließlich stirbt eines der behandelten Kaninchen. Es zeigt alle typischen Merkmale einer hochgradigen Coccidiose, die - nach Ausschluß einer möglichen Todesursache durch ein anderes erkranktes Organ - mittels histologischer Untersuchungen weitgehend bestätigt wird. Wie die histologischen Präparate - auch der übrigen behandelten Tiere - weiter zeigen, ist keinerlei Einwirkung des Sulfaguanidins auf irgendwelche Stadien der Parasiten zu erkennen. Die Eimerienarten entwickeln sich ungestört, so daß die einzelnen Formen entsprechend der von R u t h e r f o r d (1943) aufgeführten Zeiten im mikroskopischen Bild zu finden sind. Auffallend ist die sehr heftige Reaktion des Wirtsgewebes. Im Laufe der entzündlichen Prozesse werden immer größere Quantitäten vom Darmepithel außer Funktion gesetzt und abgestoßen. Die

Regeneration setzt zu spät und in zu kleinem Umfange ein. Das Sulfaguanidin vermag die gestörte Darmarbeit nicht wieder zu normalisieren. Meiner Ansicht nach übt es sogar einen zusätzlichen Reiz auf das Gewebe aus. Der Tod tritt dann letztlich durch Autointoxikation ein.

L a u e r m a n n (1952) spricht Sulfaguanidin einen Einfluß auf die Oocysten und damit auf die endogenen Stadien ab. Es beseitigt evtl. die klinischen Erscheinungen, was ich wiederum nicht bejahen kann. Im übrigen stimmen ihre Sektionsbefunde mit meinen ziemlich überein.

Dagegen erzielt M ö h r (1951) befriedigende Resultate mit Sulfaguanidin. Er beobachtet eine Verminderung der Oocystenmenge um 33,3 %. Die beste Wirkung auf die Eimerienarten wird erzielt, wenn sich die Behandlung über den ganzen Zeitraum der endogenen Entwicklung der Coccidien erstreckt. Ob die Behandlung einen Tag vor oder einen Tag nach der Infektion einsetzt, ist ohne Bedeutung. Möhr sieht diese Tatsache als Beweis dafür an, daß freie Sporozoiten im Darmlumen nicht angegriffen werden. Dem stehen die Ergebnisse von K a y (1947) bei Versuchen mit Sulfaguanidin bei Hühnercoccidiose gegenüber. Es werden die Arbeiten von F a r r and A l l e n (1942) und L e v i n e (1943) bestätigt, in denen ebenfalls festgestellt wird, daß Sulfaguanidin nur einen Wert hat, wenn es vor der Excystierung der Sporozoiten im Wirt vorhanden ist. Gegen die späteren Infektionsstadien scheint es nur wenig wirksam zu sein. Anhand meiner histologischen Befunde könnte ich mich dieser Feststellung deshalb anschließen, weil ich keine Wirksamkeit des Sulfaguanidins bemerkte und auch nicht bemerken konnte, da mit den Sulfonamidgaben zu einem Zeitpunkt begonnen wurde, zu dem die Sporozoiten bereits zu Schizonten herangewachsen waren. Demgegenüber stehen die ebenfalls bei Hühnercoccidiose durchgeführten histologischen Untersuchungen von B a n k o w s k i (1950). Er bemerkt keine nachweisliche Coccidiostase von Sulfaguanidin bei den Sporozoiten, dagegen aber bei den Schizonten der 1. und 2. Generation. Sein Ergebnis sehe ich bei meinem Versuch mit Sulfamerazin teilweise, doch bei dem mit Sulfaguanidin gar nicht bestätigt.

Ein dritter Versuch wurde durchgeführt, um zu klären, inwieweit das klinische Erscheinungsbild von natürlich mit Coccidien infizierten Kaninchen durch verschieden hohe Dosierungen von Sulfamerazin beeinflusst werden kann. Einer Gruppe von Kaninchen werden 0,2 g, einer zweiten 0,5 g und einer dritten 0,8 g dieses Sulfonamids verabreicht. Jede Gruppe hat eine gleich große unbehandelte Kontrollgruppe. Alle Tiere sind gering- bis mittelgradige Oocystenausscheider.

Ihr Allgemeinbefinden ist in keinem Fall gestört, sowohl vor als auch während und nach dem Versuch nicht.

Als weiteres Kriterium der Wirksamkeit des Sulfamerazins werden Oocystenausscheidung und Gewicht der einzelnen Gruppen eingesetzt.

Allen Dosierungen ist gemeinsam, daß sie zunächst ein schnelles Absinken der Oocystenmenge bewirken. Sie verleihen dem Tier aber keinen dauernden Schutz; denn 10 Tage nach der letzten Sulfonamidgabe ist fast schon die Oocystenzahl der unbehandelten Kontrolltiere erreicht. Gegen ihre in Zickzackform verlaufende Kurve ist die der behandelten Gruppe nach rechts verschoben, was sich aus den histologischen Befunden des zu Anfang beschriebenen Versuches erklären läßt.

Am letzten Tag des Versuches ergeben sich gegenüber dem ersten folgende Werte für behandelte (und unbehandelte) Gruppen:

bei 0,2 g Sulfamerazin ist die Menge der ausgeschiedenen

Oocysten	um 40	% (78 %)
bei 0,5 g	um 31,4	% (88 %) gestiegen,
bei 0,8 g	um 29,5	% (23,0 %) gesunken.

Bei den Gewichtswerten verlaufen die Kurven der behandelten wie der unbehandelten Kaninchen ziemlich gleichförmig ansteigend. Auffällig ist der bei allen Tieren - einschließlich der Kontrollgruppen - mit Beendigung der Sulfamerazingaben zu beobachtende Gewichtszuwachs, der bei den behandelten Tieren allerdings etwas früher einsetzt. Eine Erklärung habe ich dafür nicht, es sei denn, daß die Beunruhigung der Tiere während des Versuches in ursächlichem Zusammenhang damit stehen könnte.

In welchem Umfange die Kaninchen an Gewicht gewinnen - der erste mit dem letzten Tag des Versuches verglichen - zeigen folgende Werte der behandelten (und unbehandelten):

bei 0,2 g	78 % (69 %),
bei 0,5 g	204 % (166 %),
bei 0,8 g	157 % (106 %).

Um zu einer gültigen Aussage zu kommen, müssen die Werte der unbehandelten mit denen der behandelten Kaninchen innerhalb einer Versuchsgruppe verglichen werden.

Hinsichtlich der Oocystenausscheidung liegt die beste Wirkung bei 0,5 g Sulfamerazin. Die unbehandelten Tiere scheiden 180 % mehr Oocysten aus als die behandelten. Bei den mit 0,2 g Sulfamerazin behandelten Kaninchen scheidet die Kontrollgruppe 95 % mehr aus und in Versuch 3 (0,8 g) haben die Behandelten nur 20,7 % mehr abgenommen als die Unbehandelten.

Bei den Gewichtszunahmen liegt dagegen die bessere Wirkung bei 0,8 g Sulfamerazin. Die behandelten Kaninchen erhöhen ihr Gewicht gegenüber den unbehandelten um 48,2 %; in Versuch 2 (0,5 g) um 22,8 %, in Versuch 1 (0,2 g) nur um 13,0 %.

Für die Praxis scheint demnach eine Dosis von 0,8 g günstiger zu sein, wie die Zufütterung von Sulfamerazin in besonders gefährdeten Zuchten überhaupt zweckmäßig ist, um Verluste und Kümern der Jungtiere weitgehend auszuschalten. Der Organismus wird gestärkt und dem Tier die Möglichkeit gegeben, eine gewisse Immunität zu entwickeln. Denn eine restlose Vernichtung der Entwicklungsstadien im Organismus und eine damit verbundene vollständige Heilung von an Coccidiose erkrankten Kaninchen ist mit Sulfamerazin oder ähnlichen Coccidiostatica nicht möglich. Derartige Mittel sind keine Heilmittel. Eine Superinfektion ist immer wieder möglich, zumal die Alttiere Coccidenträger und damit Oocystenausscheider bleiben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Anhand histologischer Untersuchungen wurde die Wirkung von Sulfamerazin und Sulfaguanidin bei künstlich mit Darmcoccidien (*Eimeria magna*, *media*, *irresidua* und *perforans*) infizierten Kaninchen überprüft und in einer weiteren Versuchsreihe die Beeinflussung des klinischen Bildes bei natürlich mit Darmcoccidien infizierten Kaninchen durch verschieden hohe Sulfamerazingaben festgestellt.
2. 6 bzw. 7 1/2 Wochen alte Kaninchen wurden je Tier mit 65 000 bzw. 200 000 sporulierten Oocysten infiziert.
24 Stunden p.i. begann die tägliche Verabreichung von 0,3 g Sulfamerazin bzw. 1 g Sulfaguanidin für die Dauer des Versuches.
3. Sulfamerazin hemmte die Entwicklung der Parasiten und führte zu Deformationen des größten Teils der Schizonten der 1. Generation mit anschließender Auflösung derselben.
4. Sulfaguanidin beeinflusste den endogenen Entwicklungszyklus der Eimerien nicht. Das Allgemeinbefinden verschlechterte sich auch bei den behandelten Tieren nach dem 3. Tage wesentlich.
5. Sulfamerazin, während 20 Tagen in 2- bzw. 3-tägigem Abstand verabreicht, erzielte in einer Dosis von 0,5 g hinsichtlich der Oocystenauscheidung und in einer Dosis von 0,8 g hinsichtlich der Gewichtszunahmen die beste Wirkung.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Bankowski, R. A. Effect of sulfaguanidine upon the developmental stages of *Eimeria tenella*.
Amer. J. Vet. Res. 11, 1950, 130-136
2. Blumenthal-Barby Die Pharmakologie der Sulfonamide.
Probleme der Parasitologie 1956,
251-253
3. Bratke, E. Prüfung des Sulfonamids 'Debenal M'
auf seine Wirkung gegen Kaninchen-
kokzidiose.
Diss. Hannover 1950
4. Brumpt, L.Ch. Le traitement des coccidioses des ani-
maux domestique par la quinacrine ou atebine.
Ann. Parasit. 19, 1942, 97 - 115
5. Bube, F. W. Beiträge zum Nachweis und zur Behandlung
der Kaninchenkokzidiose.
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 171, 1958,
363 - 371
6. Chapmann, J. A study of coccidiosis in an isolated
rabbit colony. The clinical symptom,
pathology, immunology and attempted
therapy of the disease.
Amer. J. Hyg. 9, 1929, 389 - 429
7. Chapmann, M. P. The use of sulfaquinoxalin in the control
of liver coccidiosis in domestic rabbits.
Vet. Med. 43, 1948, 375 - 380
8. Cheissin, E. Cytologische Untersuchungen verschiede-
ner Stadien des Lebenszyklus der Kanin-
chencoccidien. I. *Eimeria intestinalis*
E. Cheissin, 1948.
Arch. f. Protistenkunde 102, 1958, 265-290

18. Gousseff, W.F. Zur Frage der Kaninchenkokzidien.
Ztschr.f. Inf. Krkht., parasitäre Krkht.u.
Hyg.d. Haust., 39, 1931, 265 - 271

19. Gousseff, W.F. und Parkhomtschik, W.P. Behandlung der Kaninchen-
kokzidiose mit Albargin und Protargol.
MTW 25, 1937, 292-293

20. Greven, U. Zur Pathologie der Geflügelcoccidiose.
Arch.f. Protistenkunde 98, 1953, 342-414

21. Große, P. Untersuchungen über die Wirkung von Des-
infektionsmitteln auf Kokzidien nebst Be-
obachtungen über Verbreitung und Biologie der
Kokzidien bei kleinen Haustieren.
DTW 29, 1921, 414-418

22. Grothues, K. Die Bekämpfung der Kaninchenkokzidiose.
TU 11, 1956, 146-148

23. Gurwitsch, B.M. Materialien zum Studium der Struktur des
Coccids *Eimeria stiedae* Lindemann beim
Kaninchen.
Arch.f. Protistenkunde 59, 1927, 369-371

24. Heggell, N. Fentiazin gegen Kokzidiose.
Svensk. Vet. Tidskr. 47, 1942, 349-350
Ref. DTW 51/49, 1943, 255

25. Hell, G. Über die Kokzidio- Rhinitis der Kaninchen.
Diss. Hannover 1944

26. Höfer, G. Die Einwirkung des Emetins auf *Eimeria stiedae*
in der Kaninchenleber.
Diss. München 1953

27. Holz, J. Über die oberflächliche Struktur der Cocci-
dienocysten.
TU 9, 1954, 157 - 159

28. Hornbogen und Hellmich. Ein Beitrag zur Behandlung der Kaninchen -
kokzidiose mit Eleudron.
BMTW 1, 1951, 34-36
29. Horton-Smith, C. The treatment of hepatic coccidiosis in
rabbits,
Vet. J. 103, 1947, 207-213
Ref. Vet. Bull. 18, 1948, 274
30. Hura, I. Kaninchen-Kokzidiose und ihre Behandlung
mit Phenothiazin.
Diss. München 1947
31. Jakob, E. Kokzidiosen und ihre Entstehung.
Der Dtsch. Pelztierzüchter 1948, 1-4
32. Jankiewicz, H. A. Dosage of *Eimeria stiedae* related to se-
verity of liver coccidiosis.
J. of Parasitol. 31, 1945, Suppl. 8
33. Jirovec, O. Chemotherapie der Kokzidiosen.
Schw. Arch. f. Tierhklde 91, 1949, 396-397
34. Kay, M. W. Medication of cecal coccidiosis of chicks.
J. Amer. Vet. Med. Ass. 110, 1947, 20-24
35. Kessel, J. F. and Jankiewicz, H. A. Species differentiation of the
coccidia of the domestic rabbit based on a
study of the oocysts.
Amer. J. Hyg. 14, 1931, 304-324
36. Koegel und Pfannenmüller. Versuche über die Anwendungsmöglichkeit
des Plasmochin gegen *Nosema* der Bienen
und Kokzidiose bei Geflügel und Kaninchen.
MTW 78, 1927, 521
37. Kotlan, A. and Pellerdy, L. A survey of the species of *Eimeria*
occurring in the domestic rabbit.
Acta Vet. Hung. 1, 1949, 93-97

38. Krijgsman, B.J. Die Therapie der Kokzidiose. I. Teil: Die Kokzidiose der Kaninchen.
Zbl.f.Bakt. I. Abtlg. Orig. 101, 1927, 108-126
39. Krijgsman, B.J. Die Kreolintherapie der Kaninchenkokzidiose.
Zbl.f.Bakt. 111, 1929, 436-437
40. Kunisch, H. Ein Beitrag zur Bekämpfung der Kaninchen-Kokzidiose und Prüfung von Atebrin (Bayer) gegen Kokzidien (Eimeria-Arten).
Diss. Hannover 1945
41. Lauermann, Ch. Versuche zur Bekämpfung der Kaninchenkokzidiose mit 1. Sulfaguanidin 2. S-Kokzidiol (GEBEKA).
Diss. Berlin 1952
42. Leuenberger und König. Die Behandlung der Kaninchenkokzidiose.
Schw. Arch. f. Tierhkd. 88, 1948, 417-423
43. Levine, P.P. The selective action of sulfaguanidine on avian coccidia.
J. of Parasitol. 29, 1943, 362-363
44. Lund, E.E. Aspects in the control of intestinal coccidiosis in commercial rabbitries by the use of phthalylsulfathiazole.
J. of Parasitol. 31, 1945, Suppl. 11
45. Lund, E.E. The effect of sulfaquinoxaline on the course of Eimeria stiedae infections in the domestic rabbit.
Exp. Parasitol. 3, 1954, 497-503
46. Majert, H. Beitrag zur Bekämpfung der Kaninchenkokzidiose (Versuche mit Chinosol).
BTW 46, 1930, 33-35

47. Marotel, G. et Guilhaon, I. Recherches sur la coccidiose du lapin.
Réc.Méd.Vét. 117, 1941, 321-328
48. Marty, J. Le stovarsol sodique et la coccidiose du lapin.
Rév.Méd.Vét., Toulouse et Lyon 95,
1948, 136-137
Ref. Vet. Bull. 18, 1948, 12
49. Metzner, R. Untersuchungen an *Coccidium cuniculi*.
I. Teil
Arch.f.Protistenkunde 2, 1903, 13-72
50. Möhr, J. Wirkung von Sulfonamiden und Phenothiazin bei der Coccidiose des Kaninchens.
Diss. Gießen 1951
51. Mühleis, H.-D. Untersuchung von Desinfektionsmitteln an Spulwurmeiern und Coccidienoocysten.
Diss. Hannover 1944
52. Nickel, E.A. Die Kokzidieninfektion und ihre Bekämpfung beim Kaninchen unter besonderer Berücksichtigung von Sulfanilamid- und Sulfonverbindungen.
Arch.f.Exp.Vet.Med. 6, 1951, 25-56
53. Ottolenghi, D. und Pabis, E. Chemotherapieversuche bei Kaninchenkokzidiose.
Zbl.f.Bakt.I. Abtlg. Orig. 69, 1913, 538-544
54. Pérard, C. Recherches sur les coccidies et les coccidioses du lapin.
Annales de l'Inst.Pasteur 39, 1924, 592-661
55. Pellerdy, L. Beiträge zur Kenntnis der Darmkokzidiose des Kaninchens. Die endogene Entwicklung von *Eimeria pisiformis*.
Acta Vet.Hung. 3, 1953, 365-377

56. Pellerdy, L. Beiträge zur Spezifität der Coccidien des Hasen und Kaninchens.
Acta Vet.Hung. 4, 1954, 48-51
57. Pellerdy, L. and Babos, A. Experimental treatment of intestinal coccidiosis in rabbits.
Acta Vet.Hung. 3, 1953, 423-430
58. Pellerdy, L. and Babos, A. Sulphonamide resistant strains in avian coccidiosis.
Acta Vet.Hung. 3, 1953, 207-210
59. Pellerdy, L. und Babos, A. Untersuchungen über die endogene Entwicklung sowie pathologische Bedeutung von *Eimeria media*.
Acta Vet.Hung. 3, 1953, 173-187
60. Pfeiffer, R. Beiträge der Protozoenforschung. I. Heft. Die Coccidien-Krankheit der Kaninchen.
Verlag v. Aug. Hirschwald, Berlin 1892
61. Reich, F. Das Kaninchencoccid *Eimeria stiedae* (Lindemann 1865) nebst einem Beitrag zur Kenntnis von *Eimeria falciformis* (Eimer 1870).
Arch.f.Protistenkde. 28, 1912, 1-42
62. Reichenow, E. Die Coccidien.
Prowazek's Handb. der pathogenen Protozoen,, 3.Bd., Verlag v. Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1931
63. Romeis, B. Mikroskopische Technik, 15. Aufl.
Leibniz-Verlag, München 1948
64. Rutherford, R.L. The life cycle of four intestinal coccidia of the domestic rabbit.
J.of Parasitol. 29, 1943, 10-32

65. Schaudinn, F. und Siedlecki. Beiträge zur Kenntnis der Coccidien.
Verh. Dtsch. Zool. Ges. 7, 1897, 192-196
66. Scholtyssek, E. Beitrag zur Kenntnis des Entwicklungsganges des Hühnercoccids *Eimeria tenella*.
Arch. f. Protistenkunde 98, 1953, 415-465
67. Seck, P. und Schumacher, W. Ein Beitrag zur Bekämpfung der Kokzidiose.
Arch. f. Kleintierzucht 3/4, 1941, 57-59
68. Sprehn, C. Beispiele für zeitgemäße Therapie zooparasitärer Krankheiten.
Zbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 154, 1949, 55-62
69. Sustmann, J. Die Kaninchenkokzidiose und deren Behandlung.
MTW 65, 1914, 1001-1005
70. Thoraus, K. Ein Beitrag zur Bekämpfung der Kaninchenkokzidiose und Prüfung von Avomin (Bayer) gegen Kokzidien (*Eimeria*-Arten) beim Kaninchen.
Diss. Hannover 1944
71. Udinzeff, J. G. Über Kokzidienarten der Kaninchen.
Ztschr. f. Inf. Krkht., parasitäre Krkht. u. Hyg. d. Haust. 50, 1936, 71-74
72. Voirin, V. Zur Morphologie und Biologie einiger Coccidienformen, *Coccidium oviforme* Leuckart und *Coccidium fuscum* Olt.
Beiträge zur Kenntnis der Coccidien.
Diss. Rostock 1900
73. v. Wasielewski, Th. Studien und Mikrophotogramme zur Kenntnis der pathogenen Protozoen.
I. Studien über den Bau, die Entwicklung und

die pathogene Bedeutung der Coccidien.
Verlag v. Joh. Ambr. Barth, Leipzig 1904

74. Waworuntu, F.K. Bijdrage tot de kennis van het konijnen-
coccidium.
Diss. Utrecht 1924
75. Yakimoff, W.L. Über die Desinfektion bei Kaninchen-
kokzidiose.
TR 38, 1932, 663
76. Yakimoff, W.L. Über die Größe der Oocysten der Cocci-
dien des Kaninchens und ihre Bedeutung bei
der Differentiation der verschiedenen
Arten.
Arch.f.Protistenkde 80, 1933, 370-377.

Für die Überlassung des Themas sowie für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. L i e b m a n n , an dieser Stelle ergebensten Dank sagen.

LEBENS LAUF

Am 12. April 1933 wurde ich als Tochter des Betriebsleiters Paul Menschel und seiner Ehefrau Hanna, geb. Weimann in Plettenberg/Westf. geboren. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule und anschließend das Neusprachliche Gymnasium in Plettenberg. Im März 1953 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das veterinär-medizinische Studium begann ich im Wintersemester 1953/54 in München und be-
schloß es dort im September 1958 mit dem Staatsexamen.

